EXPOSÉ

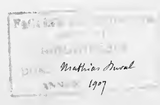
DES

TRAVAUX SCIENTIFIQUES

DE

M. L. HALLION

DOCTEUR EN MÉDECINE (1892)
ANCIEN INTERNE DES HOPITAUX DE PARIS (1888-1892)
CHEF DES TRAVAUX DU LABORATOIRE
DE PHYSIOLOGIE PATHOLOGIQUE DE L'ÉCOLE DES HAUTES-ÉTUDES (1893)
ANCIEN CHEF DE LABORATOIRE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE
MEMBRE DE LA SOCIÉTÉ DE BIOLOGIE (1896)
LAURÉAT DU COLLEGE DE FRANCE
(Prix Saintour 1895)
LAURÉAT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
(Prix Mathieu Bourceret 1897)



IMPRIMERIE PARISIENNE
25-27, *Passage du Grand-Cerf*, 25-27
PARIS

1904

TRAVAUX DE PHYSIOLOGIE
Normale et Pathologique

PHYSIOLOGIE GÉNÉRALE NORMALE ET PATHOLOGIQUE

I. — *Etudes sur la toxine diphtérique.* — Nous avons entrepris, M. Enriquez et moi, des recherches comparatives sur les effets physiologiques de toxines diverses. Nous nous proposions de mener de front, autant que possible, l'étude des lésions anatomiques produites, et, grâce aux ressources de la physiologie expérimentale, l'analyse du mécanisme des troubles fonctionnels provoqués.

Nous n'avons pas tardé à réserver nos investigations à une toxine déterminée, et nous avons choisi la toxine diphtérique comme une des mieux définies et des plus importantes. Nous avons imité en cela M. Charrin, qui avait tiré, d'une étude prolongée du bacille pyocyanique et de sa toxine, des résultats d'un intérêt général.

A une époque où était en voie de s'établir, dans la pathogénie des désordres liés aux infections, la part respective des microbes agissant localement et des toxines circulantes, nous avons reproduit les premiers, à notre connaissance, dans des conditions expérimentales où une toxine pure pouvait être seule mise en cause, des altérations diverses : *endartérite oblitérante, ulcères gastriques,* précisément liés à cette endartérite, *poliomyélite* bien systématisée.

Nous avons étudié avec soin la *période d'incubation* de la toxine diphtérique et montré que pendant une grande partie de cette période, extérieurement silencieuse, l'exploration physiologique délicate de divers ordres de phénomènes ne révélait elle-même aucun désordre appréciable.

Nous avons fait ressortir par une analyse expérimentale méthodique le rôle essentiel du *système nerveux central* dans certains symptômes d'infection, tels que l'asthénie cardiaque. De nos observations est résultée cette conviction qu'on attribue souvent, en clinique, à une myocardite, des troubles qui relèvent surtout, en réalité, d'une intoxication bulbaire.

L'action thérapeutique des *levures* vis-à-vis de certaines intoxications et infections nous a paru, à M. Carrion et à moi, soulever un problème biologique d'ordre général : nous avons été amenés à penser

que cette action était due, au moins en partie, à un effet neutralisant exercé par les produits solubles de la levure sur certains produits solubles microbiens. Cette supposition s'est vérifiée pour la toxine diphtérique, et ce sont les acides sécrétés par la levure qui la neutralisent. Nous avons constaté en outre, ce qui n'était pas sans intérêt, que la toxine se comportait, vis-à-vis d'un acide, à la façon d'une base quelconque : les quantités de pouvoir toxique aboli étaient en un rapport de proportion simple avec les quantités d'acide ajoutées.

II. — *Rôle du chlorure de sodium. — Osmose.* — Nous avons étudié, M. Carrion et moi, les effets des injections intravasculaires de *solutions salines*, en ayant pour principal objectif l'étude du rôle joué par les *phénomènes osmotiques* dans l'organisme. A la vérité, un grand intérêt théorique et pratique s'attache aujourd'hui, surtout depuis les recherches cliniques de M. Hayem et les études expérimentales de MM. Dastre et Loye, aux injections salines. Ce n'est pourtant pas l'actualité du sujet qui nous a conduits à l'explorer à notre tour.

Des recherches récentes, et surtout, en France, celles de notre ami M. Winter, avaient montré la fixité remarquable du sérum sanguin dans sa concentration moléculaire. On connaissait aussi la très grande fixité relative de la composition chimique du sang. Il devenait dès lors évident que toute perturbation apportée dans des valeurs aussi constantes provoquerait, à coup sûr, des désordres importants, l'équilibre osmotique et l'équilibre salin se trouvant compromis. Nous avons pensé que les injections salines devaient, suivant leur titre, leur abondance, la nature du sel ou du mélange dissous, déterminer à des degrés divers ces perversions, et mettre en évidence les *mécanismes régulateurs* que l'organisme leur oppose. Nous avons examiné soigneusement, dans les expériences de ce genre, l'état du sang, de l'urine, de diverses sécrétions, de divers transsudats, l'évolution de la température, etc.

De telles expériences sont longues, d'autant plus que souvent nous les avons poursuivies, sur un animal donné, durant plusieurs jours ou plusieurs semaines. La complexité des phénomènes est très grande, et partant, leur analyse et leur interprétation souvent difficiles. Néanmoins, certains des résultats obtenus nous ont paru assez bien établis pour être publiés.

Nous avons été conduits à remarquer que la diurèse produite par les injections salées abondantes ne provoque pas, comme on pourrait le supposer logiquement, une plus grande rapidité d'entraînement des déchets que le rein élimine normalement; c'est même le contraire qui se produit, c'est-à-dire un phénomène de rétention.

Si, au moment même où la diurèse est au maximum, on introduit dans le sang une toxine microbienne (toxine diphtérique), cette toxine ne semble nullement être entraînée rapidement par l'urine, car malgré ces conditions qu'on pourrait croire exceptionnellement favorables à son élimination, l'intoxication de l'organisme n'est pas atténuée.

Nous n'en concluons nullement à l'inutilité thérapeutique des injections salées dans les intoxications et infections; nous pensons seulement que leurs effets favorables, qui paraissent cliniquement bien établis, ne doivent pas être attribués, comme on le pense, à une action de lavage, mais à d'autres mécanismes. Le relèvement de la pression sanguine, qui est basse dans les grandes infections, est, croyons-nous, une des raisons de leurs bons effets.

En cherchant à modifier, par des injections appropriées, non seulement la masse du sang et sa pression dans les vaisseaux, mais sa pression osmotique et sa teneur en chlorure de sodium, nous avons vu intervenir des mécanismes compensateurs remarquables par lesquels le sang tend à maintenir sa composition constante, et surtout sa pression osmotique.

Ainsi qu'il fallait s'y attendre, le rein en particulier prend une part active aux phénomènes de régulation; nous avons étudié un certain nombre des modifications qui interviennent alors dans la sécrétion urinaire. Ce qui s'élimine avec une rapidité relativement grande, c'est surtout l'eau, puis viennent les chlorures, dont l'élimination est relativement moins rapide, et qui sont plus longtemps retenus dans l'organisme ; les autres substances dissoutes sont moins rapidement éliminées, comme si l'organisme avait hâte d'expulser, avant tout, les éléments dont on l'a artificiellement surchargé.

M. Achard et M. Lœper, ignorant les recherches qui précèdent, ont été conduits à étudier à leur tour les mécanismes régulateurs de la composition du sang; une partie des nombreux documents dont ils ont enrichi le sujet confirment pleinement nos conclusions.

Nous avons consacré quelques expériences à l'influence qu'exerce le chlorure de sodium sur l'absorption : nos recherches sur ce point n'ont été qu'ébauchées.

Certains faits que nous avons observés, au cours de nos expériences, nous ont permis des déductions *d'ordre pathologique*.

Nous avons les premiers, Carrion et moi, établi expérimentalement le rôle du *chlorure de sodium*, en excès dans l'organisme, sur la production des *œdèmes*, notion devenue si importante.

D'autre part, des modifications importantes que nous avions relevées dans les matières albuminoïdes du sang nous paraissent pouvoir intervenir, pour une part, dans l'intensité de *l'albuminurie* chez les brightiques en état de rétention chlorurée.

III. — A une question de biologie générale se rattachent les conceptions pathogéniques, tant discutées, relatives à la *genèse des tumeurs* en général, et en particulier du *cancer*. J'ai développé, sur ce sujet, une hypothèse qui verrait dans la production du cancer un rappel tératologique de certains processus qui, anormaux chez les êtres complexes, tels que l'homme, sont normaux chez les êtres inférieurs.

I. — *Toxine Diphtérique.*

Ulcère gastrique expérimental par toxine diphtérique (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 23 décembre 1893.

Nous avons produit des lésions gastriques par l'injection sous-cutanée de toxine diphtérique chez 7 cobayes, qui succombèrent du 2e au 15e jour, et chez 2 chiens, qui moururent le 9e et le 14e jour.

Les chiens présentèrent tous les signes d'un catarrhe gastro-intestinal avec vomissements et selles sanglantes. Chez les deux, on trouva de nombreuses ecchymoses de l'intestin et de l'estomac et chez l'un des deux, une *ulcération gastrique.*

Chez les cobayes, lésions gastriques prédominant au pylore et sur la petite courbure, ulcérations, régulièrement circulaires ou irrégulières, et nécroses limitées, intéressant presque toute l'épaisseur de la muqueuse. La nécrose constituait évidemment le premier stade de l'ulcération. Au voisinage immédiat de ces lésions, forte congestion et infiltration de cellules rondes, endopériartérite des petites artères dans les régions correspondantes de la sous-muqueuse. Suivant toute vraisemblance, cette dernière lésion a commandé la nécrose

M. Charrin avait observé, à la suite de l'intoxication pyocyanique, des ulcérations intestinales. Les ulcérations gastriques que nous avons obtenues de notre côté contribuent à justifier la *théorie infectieuse de l'ulcère rond* de l'estomac. Elles la concilient avec la *théorie de l'artérite oblitérante.* Elles montrent, enfin, que *la présence locale du microbe n'est pas nécessaire à la production de l'artérite.*

Rein granuleux expérimental avec hypertrophie du cœur par toxine diphtérique (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 8 décembre 1894.

Les pièces anatomiques étudiées provenaient d'un singe, qui succomba à une hémorragie dix mois après deux injections de 4 centimètres cubes de toxine diphtérique, faites à huit jours d'intervalle. Cet animal n'était pas tuberculeux.

Les deux reins montraient les lésions classiques de la *néphrite chronique interstitielle*. La sclérose était des plus considérables, les glomérules étaient en voie de transformation fibreuse ; les tubes contournés étaient rétrécis, leur épithélium rappelait celui des néo-canalicules biliaires ; fait remarquable, les artères de la voûte, comme les artères interlobulaires, étaient indemnes de toute lésion.

L'hypertrophie cardiaque portait sur la paroi du ventricule gauche : l'examen microscopique ne révélait aucune trace d'artérite ni de sclérose. Pas de dégénération de la fibre musculaire.

Ainsi donc cet examen confirmait une opinion soutenue par M. Brault et contredisait, au moins dans ce qu'elle a d'absolu, la théorie classique : il montrait que *les lésions artérielles ne constituent pas une condition nécessaire de la sclérose rénale*. D'autre part, l'hypertrophie du cœur que nous avons observée était bien une hypertrophie musculaire *simple*, fonctionnelle, indépendante de toute sclérose cardiaque.

Au point de vue étiologique, cette expérience confirme les relations soupçonnées par quelques cliniciens entre le mal de Bright et certaines infections antérieures.

Myélite expérimentale par toxine diphtérique (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 14 avril 1904, et *Revue neurologique*, 31 mai 1904.

Les lésions médullaires ne doivent pas être rares à la suite de l'empoisonnement diphtérique ; en tout cas, nous avons pu, chez trois animaux, par des injections de toxine diphtérique, réaliser des lésions de myélite.

Du côté de la moelle, il existe une vascularisation excessive localisée plus spécialement dans la substance grise. Mais les altérations les plus importantes consistent, d'une part, en *foyers hémorragiques* et d'autre part en *foyers de myélite*, qui à notre connaissance n'ont pas encore été signalés.

Les hémorragies, peu étendues, se localisent, d'une façon presque exclusive, dans la substance grise.

Quant aux foyers de myélite, ils sont multiples et diversement localisés ; c'est ainsi que l'on constate une absence complète de coloration dans une zone qui comprend tout le cordon antérieur et la partie adjacente du cordon latéral d'un seul côté ; la corne antérieure, à l'exception de sa base, participe aux altérations.

Quant à la nature même de la myélite, on constate au microscope, à un fort grossissement, qu'il s'agit d'une sclérose névroglique à son premier stade, avec destruction des fibres nerveuses au même niveau. Le processus est-il primitivement parenchymateux ou interstitiel ? Est-il subordonné à des troubles vasculaires ? Ce sont des questions

que nous n'essaierons pas de trancher, bien que certaines raisons plaident en faveur d'une origine vasculaire, et cela malgré l'absence d'artérite et de thrombose constatées.

Poliomyélite expérimentale par toxine diphtérique chez un singe (avec M. Enriquez), *Cong. de méd. int. de Bordeaux*, 8 août 1895.

Le même singe, qui nous a montré une sclérose rénale consécutive à l'intoxication diphtérique, présentait de son vivant une diminution de volume des membres, de la parésie, du tremblement. On trouva, à l'autopsie, une *poliomyélite antérieure* dans la moelle lombaire, avec *névrite, certainement consécutive*, des racines antérieures correspondantes. Déjà appréciable à l'œil nu, la lésion était des plus marquées au microscope : cellules nerveuses atrophiées et raréfiées; pas d'artérite.

Il sembla donc que les paralysies diphtériques de l'homme relèvent, pour une part plus grande qu'on ne le croit, de la moelle elle-même et non pas exclusivement des nerfs périphériques, comme on le pensait avant nos recherches.

D'autre part, une même toxine, la toxine diphtérique, peut réaliser, suivant les cas, tantôt des lésions diffuses, tantôt des lésions systématisées.

Cette observation, et celle qui fait l'objet de la note précédente, sont intéressantes. C'était la première fois qu'on obtenait des lésions histologiques de la moelle par injection de toxines microbiennes.

Sur la période d'incubation dans les empoisonnements par toxines microbiennes (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 29 décembre 1894.

L'injection de toxine diphtérique, même pratiquée à des doses qui dépassent énormément la dose mortelle, ne provoque aucun trouble immédiat appréciable, ni de l'appareil circulatoire, comme le prouvent les tracés du pouls et de la pression artérielle inscrits d'une façon ininterrompue durant plusieurs heures, ni de l'appareil respiratoire, comme le montre également la méthode graphique, ni, par conséquent, du système nerveux. C'est au bout de quelques heures seulement que les premiers troubles apparaissent : il existe donc une *inévitable période d'incubation.*

MM. Courmont et Doyon avaient constaté même retard dans les contractures consécutives à l'injection de toxine tétanique.

Des expériences antérieures, pratiquées avec des bouillons de culture de microbes pyogènes, préalablement filtrés, nous invitent à

croire que cette particularité s'étend à d'autres toxines microbiennes; nous inclinons à regarder certains phénomènes, que nous avions notés immédiatement à la suite de ces injections, comme dûs à l'action des substances diverses que les bouillons renfermaient à côté des toxines spécifiques; ces substances étaient forcément assez abondantes, car la faible toxicité des bouillons obligeait à en injecter des quantités considérables. La toxine diphtérique, très active pour un faible volume de bouillon, évite cette cause d'erreur.

Quoi qu'il en soit, la période d'incubation des maladies infectieuses ne représente pas seulement la phase de prolifération latente des germes, mais aussi la phase d'action latente de leurs toxines.

Sur les effets physiologiques de la toxine diphtérique (avec M. Enriquez), *Arch. de Physiol.*, juillet 1895.

Recherches expérimentales sur la toxine diphtérique. — Ses effete sur la circulation et la respiration (avec M. Enriquez), *Arch. de Physiol.*, avril 1898, p. 393.

I. *Effets de l'intoxication diphtérique sur la pression artérielle, le pouls, la respiration et la température.* — On peut distinguer trois périodes : 1° *phase d'incubation*, latente; 2° *troubles déclarés* : le phénomène capital est une *chute progressive de la pression artérielle*; le *pouls* s'accélère; la *respiration* s'accélère; la *température* s'abaisse; 3° *mort*.

II. *Le cœur et ses nerfs.* — *La paralysie de l'appareil nerveux d'arrêt* se démontre par plusieurs arguments : on s'assure que les pneumogastriques restent directement excitables, la paralysie porte donc sur les *centres*. Les nerfs cardiaques *accélérateurs* restent excitables. Le *myocarde* fléchit dans son énergie, mais demeure directement excitable.

III. *Les vasomoteurs et les vaisseaux.* — Les *centres vasoconstricteurs* sont paralysés, tandis que les voies centrifuges vasoconstrictives et les fibres lisses des vaisseaux demeurent excitables.

IV. *Centres respiratoires.* — Ces centres conservent leur réactivité plus longtemps que les centres vasomoteurs.

V. *Rapports réciproques des phénomènes étudiés.* — Ces divers phénomènes ne se subordonnent pas réciproquement, et les divers appareils qui les commandent sont lésés chacun pour son compte.

La cause immédiate de la mort paraît être la chute de la pression sanguine.

Sur les myélites expérimentales par toxines microbiennes (avec M. ENRIQUEZ), *Soc. de Biol.*, 8 janvier 1898.

Le système nerveux dans l'intoxication diphtérique expérimentale (avec M. ENRIQUEZ), *Soc. de Biol.*, 15 janvier 1898.

A côté des cas où l'examen histologique des centres nerveux, chez les animaux ayant succombé à l'intoxication diphtérique, a révélé des lésions importantes ou légères, il en est où les méthodes les plus délicates ne permettent de déceler *aucune lésion*, malgré des troubles nerveux considérables relevant, à coup sûr, d'une altération fonctionnelle des centres et notamment du bulbe.

Recherches relatives à l'action de la levure sur la toxine diphtérique (avec M. CARRION), *Interméd. des Biologistes*, 1899, p. 258.

Action de la levure de bière et des acides qu'elle sécrète sur la toxine diphtérique, *Vol. jubilaire de la Soc. de Biol.*, 1899, p. 677.

Les levures occupent aujourd'hui une place importante dans la thérapeutique. Leurs propriétés curatives, révélées par l'empirisme, sont réelles; nous nous sommes demandé si des expériences systématiques pourraient nous renseigner sur leur mode d'action. Parmi ces expériences, il en est qui ont consisté à rechercher l'influence de la levure de bière sur la toxine diphtérique. Cette influence s'est montrée considérable : la levure neutralise la toxine. La suite de nos recherches nous a fait reconnaître que le phénomène était causé par les substances acides que la levure sécrète. Les acides, en effet, neutralisent la toxine diphtérique, comme l'avaient déjà noté MM. Roux et Yersin.

Nous avons constaté que la quantité de toxine annihilée ainsi dans un bouillon était nettement proportionnelle à la quantité d'acide qu'on y ajoutait : c'est donc là un phénomène chimique simple, d'un type banal.

Dans l'action de la levure sur la toxine diphtérique, il n'y a pas lieu d'admettre une réaction d'ordre diastasique.

II. — *Sur le Rôle du Chlorure de Sodium et sur les Processus d'Osmose, en Physiologie Normale et Pathologique.*

Contribution à la technique des injections intravasculaires, *Arch. de Physiol.*, juillet 1896, p. 707.

Je décris dans cet article un dispositif dont il serait trop long de résumer ici les détails. Il fournit un écoulement à pression constante et on peut faire varier cette pression à volonté. La pression est transmise par de l'air comprimé au récipient qui contient le liquide à injecter. On peut dès lors placer ce récipient à l'endroit le plus commode et le maintenir aisément à une température constante. Un compte-gouttes, intercalé sur le trajet de l'injection, permet d'apprécier et de régler le débit avec une extrême précision.

J'indique diverses applications que j'ai faites de cet appareil.

Influence des injections intravasculaires de NaCl sur la constitution moléculaire de l'urine (avec M. Carrion), *Soc. de Biol.*, 25 juillet 1896, p. 863.

Le chlorure de sodium joue, d'après M. Winter, le rôle régulateur principal vis-à-vis de la concentration moléculaire des humeurs, c'est-à-dire de leur teneur en molécules dissoutes. Les expériences que nous avons faites confirment les vues de cet auteur, en ce qui concerne la sécrétion urinaire.

En effet, quel que soit le titre (de 6 à 170 p. 1.000) de la solution de NaCl injectée dans le sang, la concentration moléculaire de l'urine et sa teneur en NaCl tendent vers un rapport fixe. Ce rapport est donc soumis à une loi régulatrice. Dans les conditions physiologiques, à l'état de repos, la limite de ce rapport serait, d'après Winter, représentée par deux tiers de molécules de NaCl contre un tiers d'autres molécules dissoutes. Dans la plupart de nos expériences, la proportion de NaCl est plus forte, ce qui tient évidemment aux conditions anormales réalisées ici.

Sur le « lavage du sang » (avec M. Carrion), *Soc. de Biol.*, 5 décembre 1898, p. 1015.

Nous avons injecté à des chiens des solutions de NaCl au titre de

6 à 9 p. 1.000; la quantité injectée égalait à peu près la masse du sang; la vitesse d'injection était toujours inférieure à « la vitesse toxique » de MM. Dastre et Loye.

On recueillait l'urine par prélèvements successifs; on notait sa quantité aux divers moments; on en déterminait le résidu sec et la teneur en NaCl. Ces diverses valeurs étaient enregistrées non seulement au cours de l'injection, mais encore pendant plusieurs jours avant et après l'injection.

On connaît ainsi la vitesse d'élimination des éléments chlorés et des éléments non chlorés de l'urine. S'il y a réellement lavage du sang et des tissus, comme le pensent MM. Dastre et Loye, et comme il paraît logique de le supposer en effet, les éléments non chlorés de l'urine doivent, tant que dure la forte diurèse provoquée par l'injection, se trouver entraînés avec une plus grande rapidité qu'à l'état normal.

Or, tout au contraire, *alors que la sécrétion urinaire bat son plein, leur vitesse d'élimination est très inférieure à la normale*. Le chlorure de sodium s'est substitué, dans l'urine, aux autres matériaux; il ne les a pas entraînés.

Nos expériences semblent établir nettement ce fait inattendu, que l'abondance de la sécrétion urinaire est bien loin d'être en rapport simple avec l'intensité de l'élimination des déchets organiques par l'urine.

Ces faits expliquent peut-être que, dans certaines intoxications, les injections intensives aient fourni de mauvais résultats, comme l'ont vu MM. Dastre et Loye, et comme je l'ai constaté avec Enriquez dans l'intoxication diphtérique expérimentale.

Ils ne prouvent nullement que les injections salées ne sont pas très utiles dans certaines infections et intoxications; ils démontrent seulement que la raison de leur efficacité n'est pas aussi simple qu'on le croit généralement.

Des injections intraveineuses d'eau de mer, comparées aux injections de « sérum artificiel », *Soc. de Biol.*, 4 décembre 1897.

D'après M. Quinton, l'eau de mer ramenée par dilution au point de congélation du sérum sanguin (— 0° 55, d'après Winter) est admirablement tolérée en injections intraveineuses. Une expérience démonstrative met le fait hors de doute : à un chien de 6 kil. 1/2, en onze heures quarante, on injecte 6.775 centimètres cubes de ce liquide, soit 1.04 fois le poids de l'animal.

La vitesse d'injection a dépassé du double la vitesse établie comme toxique par MM. Dastre et Loye pour la solution salée dite physiologique, et cependant cette énorme injection a été merveilleusement supportée.

D'ailleurs, l'eau de mer diluée se rapproche de la composition minérale du plasma sanguin, et doit troubler, moins que ne fait une solution simple de NaCl, l'équilibre salin du sang; c'est là un point très important.

Des injections intravasculaires d'eau salés dans les infections et de leur mode d'action (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 11 juillet 1896.

Par quel mécanisme les injections intraveineuses d'eau salée interviennent-elles si utilement dans la thérapeutique de certaines infections ?

Nous avons répété plusieurs fois, avec de légères variantes, l'expérience suivante : on choisit trois lapins semblables; au premier, on injecte de l'eau salée à 7 p. 1.000; ce lapin ne meurt pas; au deuxième, on injecte une dose mortelle de poison diphtérique dans les veines; au troisième, on injecte successivement, toujours par la voie veineuse, de l'eau salée, puis la même dose de toxine. Dans ce dernier cas, la toxine est introduite au moment où la sécrétion rénale est fortement accrue par l'injection d'eau salée; on pourrait penser qu'une bonne partie tout au moins de la toxine va s'éliminer rapidement par le rein, et la gravité de l'intoxication diminuer d'autant. Loin de là, le lapin traité de cette manière succombe plus tôt que le lapin traité par la toxine seule. MM. Dastre et Loye avaient d'ailleurs déjà vu le « lavage du sang » échouer dans l'intoxication diphtérique ; ils avaient, il est vrai, réalisé cette intoxication au préalable, tandis que nous la faisions coïncider avec la diurèse déjà provoquée, condition qu'on pouvait croire exceptionnellement favorable à une action de lavage.

Si l'injection salée est pratiquée chez un animal parvenu à la période ultime de cette intoxication, on voit la pression artérielle, devenue très basse, se relever à un certain degré. Dans nos expériences, où il s'agissait d'un empoisonnement très intense, massif, cet effet ne durait pas, et de nouveau la pression artérielle fléchissait, jusqu'à ce que la mort survînt. Quoi qu'il en soit, il était frappant de constater que les phénomènes apparents de l'infection suivaient une marche parallèle à celle de la pression. A mesure que celle-ci s'élevait sous l'influence de l'injection, on voyait littéralement l'animal renaître; inversement, il retombait dans un collapsus progressif à mesure que le manomètre artériel s'abaissait. Nous considérons l'abaissement de la pression artérielle comme étant, dans un grand nombre d'infections, la cause prochaine des accidents mortels. Dans les infections comme dans les hémorragies graves, relever et soutenir autant que possible la pression sanguine, c'est remplir une indication urgente, c'est accorder à la vie un répit, et permettre à l'organisme, quand les fonctions essentielles ne sont pas irrémédiablement compromises, de prolonger

la lutte, et parfois de triompher. Tel est probablement un des principaux bienfaits des injections intraveineuses dans les infections.

Injections intraveineuses d'eau salée dans l'intoxication diphtérique expérimentale (avec M. Enriquez), *Soc. de Biol.*, 26 décembre 1896.

On sait que les injections intravasculaires d'eau salée hâtent la mort des animaux qui ont reçu au préalable une certaine quantité de strychnine dans le sang, et que ces mêmes injections retardent, au contraire, la mort des animaux chez lesquels la strychnine a été introduite non plus par la voie veineuse, mais dans le tissu cellulaire sous-cutané (Roger).

Il était intéressant de rechercher si les choses se passaient de même lorsque les injections d'eau salée étaient pratiquées non plus après l'introduction d'un alcaloïde, mais après celle d'un poison microbien. Dans ce but, nous avons pratiqué des injections d'eau salée à des animaux qui recevaient la toxine diphtérique, les uns par la voie veineuse, les autres par la voie sous-cutanée. Dans l'un et l'autre cas, les sujets en expérience sont morts de douze à vingt-quatre heures avant les animaux témoins, qui n'avaient pas reçu d'injection d'eau salée.

Nous sommes donc en droit de conclure que l'opposition qui existe entre les effets des injections d'eau salée, dans l'empoisonnement par la strychnine, suivant la voie d'introduction du poison, n'existe pas pour l'intoxication diphtérique expérimentale. Les effets de l'injection d'eau salée, quand l'intoxication est réalisée par la voie sous-cutanée, sont identiques à ceux que nous avons observés quand la toxine était introduite directement dans le sang; dans l'un et l'autre cas, l'injection intraveineuse d'eau salée aggrave l'intoxication et hâte le dénouement.

Ce point nous a paru intéressant à signaler parce qu'il accentue davantage la différence qui existe dans le mécanisme physiologique des deux modes d'intoxication : par les alcaloïdes et par les poisons bactériens.

Recherches cryoscopiques et chimiques sur les modifications de la sécrétion rénale provoquées par des injections salées à divers degrés de tension osmotique (avec M. Carrion), *XIIIe Cong. internat. de Méd.*, Paris 1900, Section de Physiol., etc.

Dans une longue suite de recherches, nous avons étudié les modifications apportées dans la constitution de l'urine sous l'influence d'injections intraveineuses d'eau salée à des titres très variés, correspondant, suivant les cas, à une tension osmotique inférieure, égale ou

supérieure à celle du plasma ssnguin. Nous déterminions toujours, sur les échantillons successifs de l'urine recueillie, le point de congélation, la teneur en chlorures, souvent le poids du résidu sec et la densité, parfois l'urée et les phosphates.

Nous résumons succinctement dans cette note une partie des résultats obtenus.

La tension osmotique de l'urine s'abaissait, d'une façon générale, à un minimum, en même temps que la diurèse atteignait son niveau le plus élevé. Une particularité intéressante est que le minimum de tension osmotique de l'urine fut le plus souvent inférieur à la tension osmotique de la solution injectée. Le rein, par conséquent, au moment de la grande diurèse, éliminait une urine moins riche en molécules dissoutes que la solution injectée : cet organe s'adaptait surtout à l'élimination rapide de l'eau.

Autre particularité intéressante. On sait que, d'après la théorie de von Koranyi sur la sécrétion rénale, théorie fort accréditée à l'heure présente, le minimum de concentration moléculaire de l'urine devrait être représenté par la concentration du plasma sanguin en molécules chlorées. Or, en injectant dans le sang une solution de chlorure très concentrée, qui devrait nécessairement augmenter la teneur du sang en chlorures, nous avons obtenu des urines dont la concentration moléculaire descendait, de beaucoup, au-dessous du chiffre correspondant à la teneur initiale du plasma en chlorures, et, à plus forte raison, au-dessous de la teneur du plasma en chlorures au moment où était émise l'urine considérée.

Nous avons noté, en surchargeant de chlorures le sang d'un animal normal au moyen de solutions hypertoniques, qu'il existait une limite à l'entraînement de ces chlorures par l'urine : cette limite était-elle dépassée, il s'ensuivait donc une rétention de chlorures. On sait aujourd'hui que cette limite est très vite atteinte dans certains cas pathologiques.

Nous avons vérifié à nouveau un fait énoncé dans une note précédente relative au « lavage du sang » : au moment de la plus forte diurèse provoquée par les injections copieuses, il y avait une rétention des principes dissous, autres que le chlorure de sodium, éliminés normalement par l'urine ; en même temps, le poids moléculaire moyen de ces substances diminue, ce qui pourrait tenir à ce que la rétention porte principalement sur les molécules lourdes.

Recherches sur certaines modifications du sang provoquées par des injections salées de tensions osmotiques diverses (avec M. Carrion), *Même Congrès*, 1900, p. 191 des comptes-rendus.

Nos recherches mettent en évidence certains mécanismes régulateurs

de la composition du sang. « Quand on cherche, disions-nous, comme nous l'avons fait, à modifier la masse totale, la composition centésimale et la concentration moléculaire du plasma sanguin, on constate que le sang *résiste* d'une façon remarquable aux perturbations qu'on lui impose. »

Malgré des injections très copieuses, le *volume total* du sang varie relativement fort peu, comme MM. Dastre et Loye l'avaient vu avec les injections au titre physiologique. Lorsque l'injection est rapide, une grande quantité d'eau est cependant retenue dans l'organisme ; si elle n'est pas dans le sang, où se trouve-t-elle ? « Malgré la suractivité des sécrétions, les œdèmes et épanchements qui se produisent parfois, la plus grande quantité de cette eau a été absorbée par les tissus, sans que ceux-ci présentent à l'autopsie rien qui ressemble à une infiltration œdémateuse. » Semblable hydratation des tissus, sans œdème appréciable, a été depuis mise en évidence dans des cas pathologiques, où elle se décèle par des augmentations du poids du corps ; quand elle précède l'œdème vrai, elle a reçu le nom de *préœdème* (Widal et Javal).

Les injections fortement hypertoniques augmentent toutefois la masse du sang, alors même qu'elles amènent la sécrétion d'une quantité d'urine dépassant le volume de la solution injectée. Ce phénomène est dû à l'augmentation de la pression osmotique du sang, qui appelle dans les vaisseaux l'eau des divers tissus.

Comme MM. Dastre et Loye, nous avons vu que les injections intravasculaires isotoniques abondantes ne faisaient croître la *pression artérielle* que faiblement. Nous avons en outre fait des observations analogues à la suite des injections hypertoniques, en dépit de l'augmentation considérable que subissait la masse du sang.

La *cryoscopie*, appliquée au plasma sanguin, nous a montré que le point de congélation de ce plasma *tend à une remarquable fixité:* « c'est, parmi les qualités du sang que nous avons examinées, celle qui varie relativement le moins. »

La teneur du sang en *chlorures* tend aussi, mais dans une mesure un peu moindre, à la fixité : on note ce fait avec les injections soit hypertoniques, soit hypotoniques.

La fixité de la teneur du sang en molécules dissoutes, ainsi qu'en chlorures, est assurée par les déplacements du chlorure de sodium et de l'eau dans l'intérieur de l'organisme. « Le rôle des chlorures comme *agents compensateurs des déficits moléculaires* nous a paru net et conforme aux vues de Winter. »

Signalons, enfin, les *élévations de température* que tendent à produire les injections, à un degré d'autant plus élevé qu'elles sont plus concentrées. Si inertes qu'elles paraissent chimiquement, les solutions de chlorure de sodium modifient donc profondément les échanges.

Influence de l'addition de chlorure de sodium à une solution toxique sur l'absorption du poison (à propos d'une communication de MM. Charrin et Levatidi), *Soc. de Biol.*, 1er juillet 1899.

J'ai réalisé, avec Carrion, des expériences que voici. Plongeant des grenouilles dans des solutions de strychnine additionnées de chlorure de sodium dans des proportions diverses, nous avons vu que les phénomènes toxiques étaient d'autant plus précoces et surtout d'autant plus graves, que les solutions s'écartaient davantage (10, 20, 30, etc., p. 1.000) du titre isotonique. Trois hypothèses sont à discuter.

A). Le chlorure de sodium ajoute, à la toxicité du poison considéré, sa toxicité propre. Cette hypothèse, peu vraisemblable, est contredite par les expériences de contrôle.

B). La présence du chlorure de sodium facilite par une action d'ordre osmotique, la pénétration du poison. C'est possible, non démontré.

C). Le contact de la solution chlorurée avec la surface absorbante lèse cette surface, et augmente anormalement sa perméabilité. Cette dernière explication se trouve justifiée par l'expérience suivante : au lieu de faire agir simultanément le chlorure de sodium à un titre donné et le poison, nous avons fait agir successivement, sur plusieurs animaux, d'abord diverses solutions de chlorure, puis, après lavage, une solution de strychnine unique; or, l'ordre de succession des phénomènes fut pareil.

Sur la diurèse produite par les injections salées intraveineuses (à propos d'une communication de M. Balthazard), *Soc. de Biol.*, 9 juin 1900.

M. Balthazard a observé que les injections salées intraveineuses, au titre de 50 p. 1.000, tout en produisant une diurèse intense, exercent une action défavorable sur la dépuration urinaire, contrairement à ce qu'on aurait pu supposer. Il est à remarquer que nous avons, il y a trois ans, Carrion et moi, appelé l'attention sur ce fait, que nous avions noté même avec les solutions peu concentrées.

Contribution à la pathogénie des œdèmes (avec M. Carrion), *Soc. de Biol.*, 25 février 1899.

Nous constatons que les injections intravasculaires d'eau fortement salée déterminent facilement des œdèmes, spécialement de l'œdème du poumon, qui peut être absolument semblable à l'œdème pulmonaire aigu de l'homme. Nous faisons observer que chez les brightiques

et les cardiaques « la teneur du sang en molécules dissoutes augmente, et cette augmentation porte principalement sur les éléments minéraux du sang. Si l'on ajoute, disions-nous encore, que les cardiopathies et les néphrites constituent les causes les plus fréquentes de l'hydropisie, il ne paraitra pas sans intérêt de comparer ces données à certains résultats de nos propres expériences ».

Ce sont là, à notre connaissance, comme MM. Widal et Javal ont bien voulu l'indiquer, le premier travail où le rôle des chlorures sur la pathogénie des œdèmes a été mis en lumière. On sait avec quelle netteté les recherches de ces derniers auteurs, ainsi que celles de MM. Achard et Loeper, etc., ont établi la réalité des faits pathologiques dont nous avions ainsi présumé l'importance.

Nous émettons l'idée que l'excès des chlorures dans l'organisme lèse les membranes vivantes et ainsi favorise les transsudations vers les interstices et les cavités séreuses.

Mode d'action du chlorure de sodium sur l'albuminurie. La théorie de l'osmonocivité rénale (avec M. Carrion), *Soc. de Biol.*, **14 novembre 1903.**

L'influence d'un excès de chlorure de sodium sur la production des œdèmes, mise par nous en évidence il y a quelques années, ayant été démontrée par la clinique, grâce aux travaux remarquables de M. Widal et de ses élèves, il en est résulté un traitement des néphrites par la cure de déchloruration. Or, il s'est trouvé que cette cure agissait favorablement, non seulement sur les œdèmes, mais encore sur l'albuminurie.

Il semblerait donc que le chlorure de sodium pût nuire au rein malade. MM. Castaigne et Rathery développèrent une hypothèse d'après laquelle cette action nuisible relèverait d'un phénomène d'osmonocivité. Cette hypothèse est acceptable en théorie, mais les faits expérimentaux sur lesquels ces deux auteurs s'appuient n'ont pas, suivant nous, la valeur démonstrative qu'ils leur ont attribuée. Ils plongent des fragments de rein dans des solutions de chlorure de sodium à des degrés divers de concentration, puis ils les fixent et en font l'examen histologique. C'est dans les préparations traitées par les solutions de chlorure de sodium se congelant à — 0° 80 que l'épithélium rénal leur montre les figures cellulaires les plus belles. Ils en concluent que cette solution est la moins nocive pour la cellule considérée, et lui est isotonique.

Il semble y avoir là une méthode générale, permettant de déterminer la pression osmotique normale d'une cellule quelconque. Une telle méthode serait d'un grand intérêt, mais nous ne la croyons pas satisfaisante. Le plus bel aspect d'une cellule, pour un histologiste,

est celui qui fait apparaître avec le plus de netteté les détails de structure interne de l'élément; mais la mise en évidence de ces détails peut être fort bien favorisée par certaines actions nullement conservatrices, mais au contraire nocives, imposées à la cellule avant sa fixation définitive. Cela semble être précisément le cas dans les expériences de MM. Castaigne et Rathery. En effet, les cellules rénales, traitées au préalable par la solution chlorurée qui leur est soi-disant le moins nuisible, se montrent plus belles, au point de vue histologique, que les cellules directement détachées de leur milieu naturel. Or n'est-ce pas ces dernières qui doivent être regardées comme altérées au minimum ? Ces critiques nous ont paru d'autant plus nécessaires que le travail dont il s'agit était intéressant à plusieurs égards, et que la méthode proposée paraissait séduisante.

L'explication du rôle joué par l'excès relatif des chlorures dans la production de l'albuminurie est peut-être complexe. Il se pourrait que l'albuminurie fût favorisée par une modification préalable des albumines circulantes. Nous avons constaté, à la suite d'injections chlorurées abondantes chez des animaux, une transformation de l'albumine du sang, dont une forte partie perdait une de ses propriétés physiques les plus caractéristiques : la coagulabilité par la chaleur. On peut concevoir, chez le malade en état de rétention chlorurée, des phénomènes du même ordre, qu'il serait, croyons-nous, intéressant de rechercher.

III. — *Pathogénie du Cancer*

Hypothèse sur la pathogénie du cancer; théorie du rajeunissement caryogamique. *Intermédiaire des Biologistes*, 1899 p. 185, Schleicher, éditeur

La plus grande obscurité règne encore sur les causes provocatrices de la prolifération cellulaire d'où résulte le cancer. L'origine parasitaire du cancer n'est basée sur aucune preuve convaincante; de plus, elle se heurte à des objections théoriques d'une très grande valeur : l'évolution anatomique de la tumeur cancéreuse, ce fait que les colonies qu'elle essaime reproduisent le type de tissu du foyer d'origine, cadrent mal avec ce que l'on connaît de toutes les maladies parasitaires et microbiennes avérées. Le cancer paraît dériver en réalité, non pas d'une réaction de l'organisme vis-à-vis d'un parasite spécifique importé, mais d'une soudaine et violente tendance proliférative qui éclate, spontanément en apparence, dans un foyer limité, et d'où procèdent d'innombrables lignées de cellules anarchistes, devenant des parasites vis-à-vis des autres cellules du corps.

Mais pourquoi cette déviation de l'évolution cellulaire normale ? Là est la question de pathogénie, et voici une hypothèse qui me semblerait assez bien y répondre. Les cellules qui, nées de l'ovule par divisions successives, constituent un animal, ont trouvé, dans la fécondation initiale, la puissance d'évolution nécessaire et suffisante pour fournir un nombre limité de générations successives, pour vivre un certain temps, puis déchoir et périr; elles sont, autrement dit, vouées à la sénescence et à la mort. De plus, dans l'ovule fécondé, un plan général était arrêté, auquel les cellules filles devaient se conformer ; là, des lois leur étaient pour ainsi dire prescrites, qui réglaient leurs rapports réciproques futurs dans l'ensemble de l'être vivant. Ainsi, normalement, d'un acte de fécondation *unique* doivent naître des cellules innombrables, d'espèces et de fonctions diverses, vouées à la *sénescence* et étroitement *socialisées*.

La cellule cancéreuse, qu'est-ce autre chose qu'une cellule de telle ou telle espèce (épithélium pavimenteux, épithélium glandulaire, etc.), inopportunément *rajeunie* et devenue *anarchiste* ? Or, quel est, suivant les enseignements de la biologie générale, le procédé usuel de rajeunissement pour les cellules qui appartiennent à des séries fatalement sénescentes ? C'est la fécondation réciproque par fusion de noyaux, par *karyogamie*, telle que la présentent, par exemple, les infusoires étudiés par Maupas. Ainsi se rajeunissent normalement les cellules

libres sénescentes. Ne serait-ce pas ainsi, mais par un acte d'anarchie qui, cette fois, n'est pas dans l'ordre des choses, que se rajeunissent, par accident, les cellules en voie de devenir cancéreuses ?

Un avantage de cette hypothèse, c'est qu'elle rattacherait le rajeunissement cellulaire pathologique au processus biologique qui préside aux rajeunissements en général, c'est-à-dire à une fécondation.

Une autre considération me paraît encore l'appuyer. On sait qu'un organisme appartenant à une espéce donnée peut présenter, à titre de monstruosité, tel ou tel caractère qui appartient, comme attribut normal, à un organisme d'espéce différente, généralement moins haut placé que lui-même dans la série biologique. Il est donc aisément admissible qu'une espèce cellulaire sénescente, appartenant à un organisme complexe, se comporte, *accidentellement*, comme se comportent *normalement* des espèces cellulaires à éléments libres.

Enfin, dans l'article que je résume ici, je m'efforce de montrer comment, dans l'hypothèse proposée, mieux que dans l'hypothèse classique de Cohnheim (inclusion et arrêt de développement prolongé a une cellule durant la période fœtale), on peut aisément s'expliquer les principaux attributs de la cellule cancéreuse : maintien des caractères spécifiques essentiels du tissu d'origine, prolifération luxuriante, désorientation évolutive signalée par Fabre-Domergue, fonctionnement anarchique, âge habituel des sujets cancéreux, influence de l'hérédité, etc.

APPAREIL CIRCULATOIRE

I. *Circulation capillaire chez l'homme.* — A l'aide d'un appareil que nous avons, M. Comte et moi, imaginé et introduit dans la technique physiologique, nous avons abordé l'étude d'un certain nombre de questions relatives à la circulation périphérique chez l'homme. Notre appareil est commode et permet de multiplier les expériences; il est mobile et permet de faire varier sans difficulté les attitudes; il est fidèle, précis, exempt des causes d'erreur que comportaient les appareils anciens. Nous étions dès lors invités à contrôler, d'une part, les données fournies par les travaux antérieurs, et d'autre part, à y ajouter les données nouvelles que notre procédé pouvait seul fournir.

Nous avons été conduits à observer combien la méthode dite *colorimétrique*, dans laquelle les modifications vasomotrices sont appréciées d'après les variations de la rougeur, pourrait être fallacieuse, et conduirait, employée seule, à faire prendre des états de vasoconstriction pour des états de vasodilatation.

Outre diverses recherches de physiologie normale, nous avons étudié les *réflexes vasomoteurs dans diverses maladies.*

Nous avons montré le parti qu'on peut tirer, pour apprécier l'*activité de la circulation capillaire de la peau*, d'un procédé très simple consistant à noter la rapidité avec laquelle se recolore une tache pâle produite par compression. J'ai étudié, avec Laignel-Lavastine, ce phénomène dans *divers cas pathologiques.*

II. — *Innervation vasomotrice de divers organes.* — Avec M. François-Franck, j'ai analysé l'innervation vasomotrice de divers organes, qui, en raison de certaines difficultés techniques que nous avons dû nous ingénier à éluder, n'avaient pas été explorés à ce point de vue de façon satisfaisante.

Parmi ces recherches, plusieurs sont encore inédites, notamment des recherches sur la glande sous-maxillaire, la glande thyroïde, la rate.

Avec M. Laignel-Lavastine, j'ai décelé les nerfs vasoconstricteurs des capsules surrénales.

I. — *Circulation capillaire chez l'homme sain et dans diverses maladies.*

Recherches sur la circulation capillaire chez l'homme à l'aide d'un nouvel appareil pléthysmographique (avec M. Comte), *Arch. de Physiol.*, 1894, p. 381.

Nous avons toujours exploré simultanément les variations de volume des deux membres supérieurs, qui se servaient mutuellement de témoins, et souvent celle des quatre extrémités à la fois; nous y avons adjoint fréquemment l'inscription du pouls radial.

Toujours nous avons vu les excitations sensitives cutanées, *quels qu'en fussent le siège et la nature*, se traduire par une réaction vasomotrice généralisée, réaction qui était toujours une *vasoconstriction*, jamais une vasodilatation.

Cette vasoconstriction réflexe *apparaît dans toutes les extrémités et sa valeur relative dans chacune d'elles ne dépend en aucune manière du siège de l'excitation*. Certaines excitations des *muqueuses viscérales* (ingestion d'eau froide, etc.), produisent des phénomènes de tous points semblables.

Les excitations *sensorielles* (auditives, visuelles, olfactives) agissent de même.

Les excitations *psychiques* (émotion) ont aussi des effets semblables « Il y a là, sans doute, disions-nous, matière à des études intéressantes au point de vue psychologique. » Ces études ont été entreprises par divers auteurs (voy. *Psychologie expérimentale*).

Sur les variations de volume des extrémités en rapport avec les mouvements respiratoires (avec M. Comte), *Arch. de Physiol.*, 1896, p. 216.

On a beaucoup disserté sur cette question, qui se rattache aux rapports réciproques de la respiration et de la circulation. D'après certains auteurs, l'inspiration s'accompagne d'une déplétion vasculaire dans les membres, en rapport avec l'aspiration thoracique qui s'exerce sur le sang veineux. D'autres admettent, au contraire, une dilatation inspiratoire des membres, et ils l'expliquent en général par des réactions cardiaques ou vasomotrices. Sans nier l'intervention évidente du cœur dans *certaines* ondulations respiratoires du volume des membres, nous pensons, avec Mosso, que l'augmentation de volume qui coïncide avec le début de l'inspiration normale est d'origine mécanique : elle tient à la compression exercée sur les grosses veines extrathoraciques. Nous croyons en avoir fourni des preuves convaincantes, notamment par l'étude comparée des ondulations dans les diverses attitudes; ce genre de démonstration n'était guère possible qu'avec les appareils dont nous disposions.

Contrairement à l'inspiration d'amplitude moyenne, l'inspiration profonde est suivie d'une ondulation du volume des extrémités qui offre tous les caractères d'une réaction vasoconstrictive réflexe. Son origine serait dans une impression de froid éprouvée par l'appareil respiratoire; elle contribuerait pour une part à la lutte de l'organisme contre les déperditions de chaleur.

Sur la forme du pouls total fournie par notre pléthysmographe (avec M. Comte), *Arch. de Physiol.*, 1897, p. 96.

Nous étudions les variations de la forme de la pulsation fournie par notre pléthysmographe; nous signalons les causes d'erreur qui peuvent résulter de certains vices de technique dans une étude de ce genre. Nous examinons successivement les points suivants: comparaison entre le pouls artériel (fourni par le sphygmographe) et le pouls total; influence des variations de la pression veineuse et de la pression artérielle générale et locale; influence du débit du ventricule gauche; influence de l'état de relâchement ou de contraction des artérioles; influence de la position du membre exploré.

En expérimentant sur le chien, nous avons obtenu des données que nous croyons très précises. Pareille étude était nécessaire pour permettre d'interpréter les tracés obtenus chez l'homme, et de conclure, de telle ou telle forme de la pulsation, à l'existence de tel ou tel phénomène cardiaque, vasomoteur, etc., à laquelle cette forme se trouve liée.

Le pouls capillaire, ses rapports avec le mouvement (avec M. Comte), *Rev. Encyclopédique*, 2 sept. 1899, p. 690.

Dans cet article sont utilisés des documents personnels nombreux, relatifs aux variations du pouls capillaire des doigts, en rapport avec l'exercice musculaire.

Nous étudions l'influence d'un exercice modéré, qui détermine progressivement une suractivité circulatoire considérable dans les réseaux périphériques, et celle d'un exercice violent, qui apporte à la circulation des troubles considérables. Dans ce dernier cas, il est intéressant de noter que le passage de la position debout à la position assise, et mieux encore à la position couchée, régularise, comme les tracés du pouls capillaire en témoignent, les troubles dont il s'agit, en même temps que s'atténuent l'essoufflement et l'oppression. Il en ressort que le sujet qui s'asseoit ou se couche après un exercice excessif ne repose pas seulement ses muscles, mais satisfait, en outre, à des besoins organiques plus essentiels.

Nous étudions le phénomène de l'effort. Il faut distinguer deux sortes d'effort, celui qu'on exécute avec la glotte fermée, et celui qu'on exécute sans cesser de respirer. Celui-ci trouble peu la circulation; celui-là très fortement. Il ne serait pas sans intérêt, concluons-nous pour un sujet qui accomplit des efforts prolongés, d'éduquer sa respiration à ce point de vue, de manière à obvier, autant que faire se peut, non seulement à l'asphyxie relative qui résulte de l'arrêt respiratoire,

mais encore à la suspension de l'irrigation sanguine qu'entraine l'expiration forcée avec occlusion de la glotte.

Nous recherchons, enfin, l'influence des variations de position du corps sur le pouls capillaire. Nous montrons que les vaisseaux subissent, de ce fait, de très fortes modifications de calibre, et que ces modifications ne sont pas seulement d'origine mécanique, passive, mais comportent une participation active des fibres musculaires lisses qui entrent dans la constitution des parois vasculaires.

De l'ensemble des faits résulte cette conclusion : exécuter un travail musculaire, se livrer à un sport, ce n'est pas seulement exercer les muscles directement sollicités à l'action, ce n'est pas seulement exercer par contre-coup les muscles de la respiration et le cœur : c'est exercer les muscles lisses aussi bien que les muscles striés, ceux de la vie organique comme ceux de la vie de relation. Parmi les bienfaits et les méfaits qu'on peut attendre de l'exercice, suivant qu'il est bien ou mal dirigé, les effets de cet ordre, pour avoir été négligés, ne sont certes pas des moins importants.

Vasoconstriction avec rougeur de la peau, particulièrement sous l'influence du froid. (avec M. Comte), *Soc. de Biol.*, 16 déc.1899.

On considère généralement la rougeur superficielle d'un organe comme un témoignage fidèle d'une vasodilatation, d'une dilatation des artérioles (tout au moins en l'absence d'un obstacle à la circulation veineuse, capable de produire une hypérémie *a tergo*, passive). Mais cette rougeur peut tenir à une dilatation paralytique tout à fait limitée aux vaisseaux capillaires les plus superficiels.

Tel est le cas pour la rougeur, quelquefois intense, que le froid local provoque sur la peau : elle est loin de traduire une vasodilatation dermique, dans le sens attaché à ce mot : elle s'accompagne, en effet, d'une diminution d'amplitude du pouls capillaire de la peau et d'un ralentissement de la circulation dans la peau. La dilatation des capillaires superficiels, cause de la rougeur, n'implique même pas que le sang circule activement dans ces capillaires mêmes, car la tache pâle que produit, sur le fond rouge, une compression passagère, ne s'efface qu'avec une certaine lenteur.

Il ne faudrait donc pas s'appuyer, comme on l'a fait, sur le phénomène rougeur, pour contester l'influence vasoconstrictive que le froid exerce sur la peau, et qui joue un rôle important dans la régulation thermique, en restreignant les pertes de chaleur subies par la surface du corps.

Sur les réflexes vasomoteurs bulbo-médullaires dans quelques maladies nerveuses (hystérie, syringomyélie, etc.) (avec M. Comte) *Arch. de Physiol.*, 1895, p. 90.

Notre pléthysmographe nous rendait feciles des recherches sur divers malades. J'indiquerai brièvement les résultats que nous avons obtenus, concernant l'état des réflexes vasomoteurs dans plusieurs conditions pathologiques.

Ces réflexes font défaut quand on porte l'excitation sur une région où la peau est anesthésiée par suite d'une lésion *organique ;* au contraire, ils se produisent avec des caractères absolument normaux quand on excite une région frappée d'enesthésie *hystérique*. Ce fait, que nous avons établi par un grand nombre d'expériences, constitue un argument, et non des moindres, en faveur de la nature toute psychique de l'anesthésie hystérique.

Dans l'*état hypnotique* (somnembulisme, léthargie), les phénomènes vasomoteurs consécutifs soit aux excitations sensitives (méme en l'absence de toute perception apparente), soit aux excitations émotives que provoque une menace, par exemple (méme en l'absence de toute mantfestation apparente de la conscience), gardent leur intégrité, et la suggestion d'une sensation agit comme une excitation sensitive réelle.

Dans la *syringomyélie*, les excitations sensitives méme lorsqu'elles sont faites sur des régions non anesthésiées, ont déterminé des réactions vasomotrices nulles ou peu marquées, comme si le systéme vasomoteur était altéré ou anéanti.

Dans la *maladie de Basedow*, les vasoconstricteurs ne sont pas paralysés, comme on aurait pu le penser.

Chez divers malades, des paralysies vasomotrices locales se sont traduites par une dilatation vasculaire locale ; cette dilatation, toute passive, était due à l'élévation de la pression songuine résultant de la vasoconstriction que l'on constatait dans les régions saines.

Ces recherches ont leur intérêt, non seulement au point de vue clinique et psychologique, mais encore au point de vue physiologique ; elles équivalent, en effet, à des applications de la méthode expérimentale et réalisent méme des dissociations fonctionnelles que celle-ci serait impuissante à obtenir.

Recherches sur la rapidité de la circulation capillaire de la peau, dans divers cas pathologiques (avec M. Laignel-Lavastine), *Soc. de Biol.*, 26 Juillet 1902, *et Soc. Méd. hôp.* 1902

Nous avons relevé, chez des sujets sains et surtout chez des malades, la rapidité avec laquelle s'efface la tache blanche provoqués sur la

peau, non point par un frottement, mais par une simple compression passagère, agent d'anémie essentiellement mécanique. Le retour de la rougeur étant d'autant plus rapide que la circulation capillaire est plus active, nous devions nous attendre à voir le phénomène étudié varier dans des circonstances pathologiques diverses, capables de modifier l'action cardiaque, la circulation artérielle, l'innervation vasomotrice.

Nous avons trouvé la circulation capillaire accélérée dans les *maladies fébriles*, notamment dans la fièvre typhoïde.

Dans les *névroses vasomotrices*, la circulation capillaire est tantôt ralentie (maladie de Raynaud), tantôt accélérée (érythromélalgie). Elle est accélérée dans la maladie de Basedow.

Chez les artérioscléreux, les vieillards, la tache blanche ne s'efface que d'une façon relativement lente ; cela s'explique par le retrécissement des artérioles, dont l'élévation de la pression artérielle ne compense pas l'effet ralentissant sur la circulation.

C'est surtout quand le cœur fléchit que la tache blanche provoquée est longue à s'effacer ; lorsqu'elle y met 10 secondes et plus, on peut prévoir la mort par asthénie cardiaque (au cours des pyrexies).

II. — *Innervation vasomotrice de divers organes*

Effets de l'excitation directe, réflexe et centrale des nerfs vasomoteurs mésentériques étudiés avec un nouvel appareil volumétrique (avec M. François-Franck), *Soc. de Biol.*, 8 février 1896.

Recherches expérimentales exécutées à l'aide d'un nouvel appareil volumétrique sur l'innervation vasomotrice de l'intestin ; 1er mémoire (avec M. François Franck), *Arch. de Phys.*, avril 1896, p. 478.

Même sujet ; 2e mémoire, *Ibid.*, p. 493.

PREMIER MÉMOIRE

L'action du système nerveux sur la circulation intestinale n'a été étudiée jusqu'ici qu'à l'aide de procédés insuffisants pour en permettre une analyse détaillée. L'examen *de visu* des changements de coloration de la surface libre de la muqueuse intestinale, et celui des changements de calibre des vaisseaux mésentériques, ne permet évidemment pas une étude approfondie ; la constatation des effets indirects produits sur la pression artérielle par la section ou par l'excitation des nerfs splanchniques ou pneumogastriques ne peut fournir qu'une notion très générale de l'action de ces nerfs. Les travaux exécutés sur cette question, depuis Cl. Bernard, Budge, Asp, Vulpian,

Basch, etc., ont montré ce fait essentiel que les vasoconstricteurs mésentériques proviennent du sympathique et se groupent dans le splanchnique ; ils n'ont pas fourni d'autre notion topographique. Les expériences de Heidenhain et Grützner, celles de Zuntz, de Dastre et Morat, etc., ont montré que les vaisseaux mésentériques se resserrent sous l'influence réflexe de certains nerfs sensibles, qu'ils se dilatent, comme on le supposait depuis les recherches de Ludwig et Cyon, sous l'influence de l'excitation réflexe d'autres nerfs, les dépresseurs, ou bien qu'ils se resserrent dans l'excitation centrale provoquée par le sang asphyxique ; mais, là encore, les procédés d'exploration n'ont pas permis de poursuivre une étude détaillée.

Nous avons réalisé, après de nombreuses tentatives, un dispositif volumétrique qui fournit, pour l'étude de la circulation mésentérique, les mêmes avantages que les moyens analogues appliqués aux autres organes, aux reins et à la rate, aux extrémités, etc. Notre appareil le plus récent consiste simplement en un large flacon ouvert à ses deux extrémités et dans lequel on engage une ou plusieurs anses intestinales munies de leur feuillets mésentériques ; ce flacon se ferme, du côté du mésentère, par une membrane très souple de caoutchouc, qui s'applique, sans compression, sur le mésentère et assure l'herméticité de l'appareil, comme le montre la conservation du niveau de l'eau salée qui remplit celui-ci. A son extrémité libre, l'appareil à déplacement est fermé par un bouchon traversé de plusieurs tubes qui permettent le remplissage, l'exploration thermométrique, l'introduction des fils excitateurs, etc. ; l'un de ces tubes établit la communication entre l'air qui surmonte le bain salé et un tambour inscripteur de capacité appropriée. L'intestin est ouvert à ses deux extrémités pour éviter les effets volumétriques des mouvements, des sécrétions, des compressions et accumulations de gaz, etc. On a contrôlé les indications fournies par l'appareil en provoquant dans les vaisseaux mésentériques des variations circulatoires purement mécaniques, par la compression du cœur, par son ralentissement ou son arrêt, par la compression de l'aorte, etc.

L'exploration des changements de calibre des vaisseaux du mésentère se trouve ainsi assimilée à celle des variations de calibre des autres réseaux aortiques. Dans une même expérience, il est facile d'associer plusieurs appareils volumétriques, correspondant chacun à une région différente de l'intestin, au rein, à la rate, au foie, aux extrémités des membres, à l'oreille, à la langue, au pénis, etc. — en d'autres termes, nous pouvons étudier, grâce à l'uniformisation de la méthode, les effets circulatoires partiels produits par les excitations nerveuses ou toxiques les plus diverses, tout en recueillant simulta-

nément l'inscription de leurs effets pulmonaires, et le réaultat général de toutes ces variations localisées, au moyen de l'inscription de la pression artériella.

DEUXIÈME MÉMOIRE

1° *Topographie vasomotrice.* — Les *vasoconstricteurs mésentériques* fournis par la sympathique se groupent, comme on sait, dans les splanchniques, mais leur répartition entre les rameaux communiquants n'est pas connue. Nous en avons établi le passage de la moelle dans la chaîne par les rameaux communiquants thoraciques à partir du 5e nerf dorsal : l'excitation centrifuge de ces rameaux provoque une diminution de volume des réseaux mésentériques qui en dénote l'effet vasoconstricteur. On retrouve ces filets constricteurs dans la chaîne sympathique, dont l'excitation centrifuge produit des effets qui sont d'autant plus accusés qu'on s'écarte davantage de l'origine la plus élevée, et en raison de l'association dans la chaîne d'un nombre de plus en plus grand de ces filets constricteurs. L'action vasomotrice intestinale est à son maximum au niveau de l'émergence des splanchniques et sur la trajet de ces cordons, qui résument les filets afférents.

Nous avons obtenu la démonstration non moins nette de la présence de *vasodilatateurs mésentériques* associés à des vasoconstricteurs dans les 11e, 12e et 13e rameaux communiquants dorsaux et 1er et 2e lombaires : l'excitation centrifuge de ces filets provoque, avec ou sans vasoconstriction initiale légère et fugitive, une vasodilatation s'accusant par une importante augmentation de volume des réseaux mésentériques. Et, tandis que l'excitation des filets constricteura détermine une augmentation plus ou moins notable de la pression aortique, celle des vasodilatateurs s'accompagne d'une dépression de valeur variable, mais dont la coexistence avec l'augmentation de volume montre qu'il s'agit bien d'une vasodilatation active.

Nous en avons retrouvé l'équivalent *dans le nerf pneumogastrique* excité, dans le sens centrifuge, au-dessus du diaphragma, tout en conservant l'opinion que ce nerf, qui semble aussi contenir des constricteurs, agit, en outre, sur la circulation intestinale par un procédé plus complexe (provocation de mouvements, sensibilité récurrente).

2° *Réflexes vasomoteurs.* — L'excitation des nerfs de *sensibilité générale* provoque la vasoconstriction de l'intestin grêle et la vasodilatation du côlon, en même temps que le resserrement de la rate, du foie, et le spasme réflexe des vaisseaux du rein. L'excitation de la plupart *des filets afférents au pneumogastrique* détermine, au contraire, la vasodilatation réflexe intestinale et rénale, double congestion dont on retrouve la manifestation clinique dans certaines affections dou-

loureuses abdominales et thoraciques. Ces divers points relatifs à la spécificité et à la répartition des réflexes seront étudiés avec le détail nécessaire dans nos mémoires ultérieurs.

3° *Effets vasomoteurs d'origine centrale.* — On connaît, surtout depuis les recherches de Zuntz, de Dastre et Morat, etc., les effets vasoconstricteurs profonds, abdominaux, *de l'excitation centrale produite par le sang asphyxique*. Nous en avons pu analyser la marche et déterminer les phases, grâce à l'inscription volumétrique; celle-ci nous a permis également de préciser les rapports des effets intestinaux, rénaux, spléniques, etc., avec les effets cutanéo-musculaires, étude également réservée.

Recherches sur l'innervation vasomotrice du pancréas et du foie (avec M. François-Franck), *Soc. de Biol.*, 30 Mai 1896.

Circulation et innervation vaso-motrice du pancréas (avec M. François-Franck, *Arch. de Phys.*, série V, t. IX, n° 3, p. 661 à 677, juillet 1897 (13 figures).

Nous établissons que les voies de conduction des nerfs vasoconstricteurs du pancréas sont les rameaux communiquants les plus inférieurs du cordon sympathique thoracique, ce cordon lui-même, et le grand splanchnique, des deux côtés : il existe aussi des vasoconstricteurs pancréatiques dans les premiers rameaux communiquants lombaires et la chaîne lombaire.

Les filets vasodilatateurs siègent pour une faible part dans le sympathique, et pour une part prépondérante dans le pneumogastrique.

Nous étudions ensuite les réflexes vasomoteurs pancréatiques : réflexes vasoconstricteurs provoqués par la plupart des excitations sensitives et psychiques, réflexes vasodilatateurs produits par l'excitation des filets sensibles afférents au pneumogastrique.

Nous indiquons enfin les effets vasomoteurs pancréatiques de l'excitation asphyxique.

Recherches expérimentales sur l'innervation vasoconstrictive du foie (avec M. François-Franck), 1er mémoire : *Historique, technique*; 2e mémoire : *Topographie. Archives de Physiologie*, t. VIII n° 4, p. 908 à à 936, juillet 1896 (18 figures).

Nous exposons un résumé historique des recherches antérieures : nous indiquons ensuite la technique particulière que nous avons employée : nous avons exploré les variations de volume d'un ou de plusieurs lobes du foie à l'aide de l'appareil à doubles valves d'Hallion

et Comte, et pratiqué en même temps l'exsmen manométriqus sur le trajet de l'artère hépatique et de la portion hépatique de la veine porte.

Nous étudions, pour éprouver la fidélité de la méthode, les variations de volume éprouvées par le foie quand on y provoque soit l'anémie par influences mécaniques et nerveuses, soit la congestion par influences de même ordre.

La topographie des nerfs vasoconstricteurs hépatiques fait l'objet du second mémoire. Nous montrons tout d'abord l'erreur qui résulte de la provocation non soupçonnée d'effets réflexes, pouvant en imposer pour des effets directs, quand on agit sur le cordon sympathique encore relié à la moelle par les rameaux communicants; ceux-ci contiennent, en effet, des filets sensibles provoquant des réactions réflexes, non seulement dans le foie, mais aussi dans des organes sans aucun rapport direct avec la portion excitée du sympathique. En écartant cette cause d'erreur par la section des rameaux communicants, on arrive à déterminer le lieu d'émergence des vasoconstricteurs hépatiques; ceux-ci commencent à se détacher de la moelle par la 6e paire dorsale et leur limite inférieure peut être fixée à la hauteur de la seconde paire lombaire. L'effet vasoconstricteur hépatique s'exerce également par les deux cordons droit et gauche. Les effets vasomoteurs du nerf vertébral ou de l'anneau de Vieussens paraissent indirects, le niveau supérieur des nerfs vasoconstricteurs hépatiques ne dépassant pas la hauteur de la 6e paire dorsale.

L'action simultanée des vasoconstricteurs sur les branches intrahépatiques de l'artère hépatique et de la veine porte se démontre par des expériences appropriées.

Même sujet (3e mémoire : *Réflexes vaso-constricteurs* ; 4e mémoire : *Répartition des réflexes vaso-constricteurs; leurs effets mécaniques; leur intervention en présence des poisons traversant le foie*). *Archives de Physiologie*, série V, t. IX, n° 2, p. 435 à 458, avril 1897 (17 tracés).

Nous étudions et figurons les effets vasoconstricteurs hépatiques et autres provoqués par l'excitation des nerfs sensibles généraux et des nerfs sensibles viscéraux, les effets produits sur les veines sus-hépatiques d'une part, et d'autre part sur lee voies afférentes : veine porte et artère hépatique, par la vasoconstriction réflexe du foie, enfin les effets vasomoteurs hépatiquee déterminés par l'asphyxie (vasoconstriction active suivie d'une énorme distension veineuse consécutive à une insuffisance tricuspidienne qu'engendre la dilatation aiguë du cœur).

Le 4e mémoire se divise en trois partiee : 1° répartition des réflexes vasoconstricteurs entre le foie et les autres viscères sbdominaux ;

2° répartition des réflexes vasomoteurs entre le foie et les viscères abdominaux d'une part, et les réseaux cutanés d'autre part; 3° intervention de la vasoconstriction hépatique, en présence des poisons qui traversent le foie.

Les résultats obtenus ne confirment pas l'existence de la loi d'opposition formulée entre la vasoconstriction profonde et la vasodilatation superficielle.

Le resserrement des vaisseaux hépatiques est présenté comme l'un des actes défensifs préliminaires de l'organisme en présence d'un poison pénétrant dans le système porte.

Recherches sur l'innervation vasomotrice des capsules surrénales (avec M. LAIGNEL-LAVASTINE), *Soc. de Biologie*, 7 février 1903

Malgré la petitesse des capsules surrénales, on peut, chez le chien, appliquer à l'étude de leur innervation vasomotrice la méthode pléthysmographique, à la condition du moins d'employer un système de « relais amplificateurs » que nous indiquons ailleurs (p. XXX), et que nous avions déjà utilisé pour la détermination des nerfs vaso-moteurs du corps thyroïde.

Des fibres vasoconstrictives, destinées à la capsule surrénale, quittent la partie inférieure de la moelle dorsale pour aborder le cordon sympathique à partir du 8e communiquant, et empruntent le trajet des nerfs splanchniques. Elles n'innervent que la capsule située du même côté qu'elles, et ne franchissent pas la ligne médiane pour gagner l'organe symétrique.

Suivant ce même trajet nerveux, Biedl croyait avoir démontré, contrairement à nos résultats, exclusivement des fibres vasodilatatrices, mais la technique dont il se servait (évaluation du débit veineux des capsules) était insuffisante à plusieurs égards ; l'augmentation du débit veineux, observée par lui, ne prouve pas une vasodilatation active, et peut même très bien, étant donné qu'elle coïncidait avec une élévation de la pression artérielle, avoir accompagné une vasoconstriction.

III. — *Pression artérielle.*

Sur un procédé d'évaluation de la pression artérielle chez l'homme (avec M. COMTE) *Intermédiaire des Biologistes*, 1899, p. 303.

On dispose, autour du bras ou de l'avant-bras, un manchon formant bracelet, et constitué par une paroi extérieure rigide et par une paroi intérieure souple, en baudruche ; entre ces deux parois, un espace

clos où l'on insuffle de l'air sous une pression connue ; on exerce ainsi sur le membre, une compression mesurable. D'autre part, un pléthysmographe Hallion-Comte est placé sur les doigts.

Comprimons le bras insuffisamment pour écraser complètement les artères ; le sang continue d'affluer aux doigts, le volume des doigts augmente. Faisons croître la pression sur le bras : quand elle équilibrera ou dépassera la pression artérielle, le sang cessera d'affluer aux doigts, leur volume restera stationnaire. Diminuons maintenant la pression sur le bras : quand elle sera devenue inférieure à la pression artérielle, le sang passera de nouveau, et le volume des doigts, de nouveau, augmentera. Ainsi de suite. On peut, de ce procédé, tirer une évaluation approximative de la pression artérielle : approximative, car la résistance des tissus interposés entre l'appareil qui comprime et l'artère principale qu'on se propose d'écraser, entre en ligne de compte.

Sur l'hypotension artérielle dans la pneumonie (à propos d'une communication de MM. Gilbert et Castaigne), *Soc. de Biol.*, 15 juillet 1899.

Les affections intrathoraciques capables de faire obstacle à la circulation pulmonaire tendent, mécaniquement, à diminuer la pression aortique en diminuant l'apport de sang au cœur gauche. Peut-être ce mécanisme intervient-il dans les pneumonies étendues, à côté de l'empoisonnement par les toxines. Il en est ainsi, en tout cas, dans l'œdème pulmonaire, comme nous l'avons constaté expérimentalement, M. Carrion et moi.

Présentation d'un sphygmomanomètre (avec M. Enriquez), *Cong. internat. de Méd.*, Madrid 1903.

Nous avons apporté, au sphygmomanomètre du type Riva-Rocci, certaines modifications qui ont paru avantageuses (1) au point de vue de la commodité et de la précision des déterminations de la pression artérielle chez l'homme.

Mais dans la suite, nous avons été amenés à imaginer un appareil dont l'emploi, combiné avec celui du sphygmomanomètre de Potain, nous a semblé préférable ; je le signale ci-après.

(1) Voy. les rapports de MM. BOSC et VEDEL et de M. VAQUEZ sur la « Pression artérielle dans les maladies » *Cong. de Méd.* 1904.

Appareil compresseur palmaire, supprimant la pression par récurrence dans l'artère radiale, pour l'évaluation de la pression artérielle chez l'homme (avec M. ENRIQUEZ), *Cong. de Méd.*, Paris, oct. 1904.

Lorsqu'on évalue la pression artérielle à l'aide du sphygmomanomètre de Potain, il faut, avec un doigt, comprimer fortement le bout périphérique de l'artère radiale, tandis qu'avec le doigt voisin, on recherche le moment précis auquel apparaît ou disparaît le pouls au voisinage du point comprimé. Cette manœuvre est fort délicate, pour quiconque n'y est pas entraîné par une habitude journalière. En effet, l'effort intense commandé au médius, qui comprime, se propage naturellement à l'index, qui explore ; celui-ci se raidit, et devient malhabile à la palpation fine. L'attention, d'autre part, se divise entre ces deux actes simultanés, essentiellement distincts, dont l'un et l'autre doigt sont chargés.

Nous supprimons cette difficulté.

A l'aide d'un appareil spécial, nous comprimons les arcades palmaires, par lesquelles s'anastomosent les bouts périphériques des artères radiale et cubitale, et nous excluons ainsi le pouls récurrent. La main de l'observateur chargée d'explorer la radiale jouit alors de toute sa liberté, l'index exécute son palper avec une délicatesse de mouvements et une finesse de sensibilité aussi parfaites que possible.

Moyennant cette addition, la part du coefficient personnel se restreint singulièrement dans les mesures que permet le sphygmomanomètre de Potain.

Au surplus, notre appareil se pose en quelques secondes. La manœuvre qu'il nécessite n'allonge donc pas la durée de l'exploration ; celle-ci est au contraire abrégée par la précision immédiatement réalisée dans l'évaluation des mesures.

Le dispositif est très simple : une pelote comprime la face palmaire de la main ; elle prend son point d'appui sur la face dorsale, par l'intermédiaire d'un système articulé, qu'on serre ou desserre avec la plus grande facilité.

APPAREIL RESPIRATOIRE

I. — Réfutant une opinion généralement adoptée, j'ai contribué, avec M. Comte, à montrer qu'un effort, avec glotte fermée, s'accompagne d'une diminution, et non d'une augmentation de la pression artérielle, sauf tout à fait au début.

II. — Des recherches, que j'ai faites avec M. Tuffier sur des chiens à thorax largement ouvert, ont eu pour résultat de rendre pratiquement abordables certaines opérations intrathoraciques. J'ajouterai ici que la technique que nous avons décrite nous avait permis, à M. Souques et à moi, de commencer une étude des troubles et des lésions que pouvaient produire, à longue échéance, des ablations complètes du cordon sympathique thoracique d'un côté du corps. Nous avons pu constater, un an encore après l'opération, chez un chien, une vasodilatation persistante d'une patte antérieure, sans parler des phénomènes oculaires connus que détermine la section du sympathique au cou. L'absence de désordres sensitifs, moteurs ou trophiques appréciables, dans la patte privée de toute innervation sympathique, est à relever, étant donné le caractère exceptionnellement étendu et complet de la résection opérée. Malheureusement un accident nous a empêchés de compléter cette étude par les examens anatomiques et histologiques que nous nous proposions.

J'ai employé la même technique avec M. Laignel-Lavastine, qui a repris cette étude et l'a menée à bien.

III. — Dans un troisième paragraphe je rappellerai des recherches expérimentales sur les *échanges respiratoires à diverses altitudes*, recherches sur l'homme et sur le chien, exécutées au cours d'une ascension en ballon.

IV. — Des expériences sur *l'innervation laryngée* nous ont permis de démontrer que l'action motrice soi-disant bilatérale du nerf récurrent est à rejeter. Une étude des troubles respiratoires produits par *l'intoxication diphtérique* a été indiquée ailleurs (p. 9), et je citerai plus loin des expériences relatives à l'évolution des phénomènes respiratoires au cours des *narcoses* chirurgicales (p. 56).

Des faits relatifs aux rapports de la respiration avec la circulation des membres sont indiqués p. 23.

I. — *Sur le phénomène de l'effort.*

La pression artérielle pendant l'effort (avec M. Comte), *Soc. de Biol.*, **7 novembre 1896.**

Même sujet, *Ibid.*, 28 novembre 1896.

A la suite de nos recherches relatives aux variations du pouls artériel et de la circulation capillaire, nous sommes conduits aux conclusions suivantes :

1° Pendant l'effort musculaire *soutenu*, il y a, non pas augmentation, mais *diminution* de la pression artérielle et augmentation de la pression veineuse;

2° C'est après la cessation de l'effort que se produit, à la suite d'un afflux surabondant du sang au cœur droit et au poumon, une élévation passagère de la pression artérielle.

Nous insistons sur des faits que nous mentionnerons tout à l'heure, quand nous étudierons les effets circulatoires des exercices musculaires variés, à savoir l'influence très considérable qu'un simple changement d'attitude du corps exerce sur les pressions intravasculaires et sur les contractions du cœur.

II. — *Opérations intrathoraciques. Technique.*

Opérations intrathoraciques avec respiration artificielle par insufflation (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.*, 12 décembre 1896.

On pratique la respiration artificielle, chez un animal chloroformé, à l'aide d'un tube introduit par la bouche jusque dans la trachée ; ce tube est assujetti dans la trachée à l'aide d'une pince spéciale placée superficiellement sur la région prétrachéale, et dont les mors, qui tendent à se rejoindre derrière la trachée, serrent ce conduit comme ferait une ligature. On peut alors ouvrir largement la plèvre et pratiquer aseptiquement diverses interventions sur l'œsophage, le grand sympathique, le pneumogastrique, etc. Plusieurs chiens traités de cette manière ont survécu pendant des mois, sans aucun trouble causé par l'ouverture du thorax. Ces faits nous semblent encourager le chirurgien à tenter semblables essais chez l'homme, dans des circonstances où l'abstention chirurgicale voue le malade à une mort certaine.

Etude expérimentale sur la chirurgie du poumon. — Sur les effets circulatoires de la respiration artificielle par insufflation et de l'insufflation maintenue du poumon (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.*, 12 décembre 1896.

Cette note, dont le titre indique suffisamment l'objet, est une contri-

bution à l'étude de la circulation intrathoracique. On inscrivait les variations de la pression artérielle générale, de la pression dans l'artère pulmonaire et dans les oreillettes, concurremment avec celles de la pression intrapleurale, tout en modifiant de diverses manières les conditions de la respiration artificielle ou spontanée.

Sur la régulation de la preesion intrabronchique et de la narcose dans la respiration artificielle par insufflation (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.*, 19 décembre 1896.

Cette note complète les précédentes. MM. Quénu et Longuet ayant publié, à la suite de notre première communication, des recherches sur le même sujet, nous critiquons le procédé qu'ils ont mis en œuvre. Nous montrons comment, par un dispositif très simple, on peut régler pour ainsi dire mathématiquement, suivant les nécessités de l'expérience, la pression intrabronchique et, par là même, le volumo des poumons insufflés.

Nous indiquons également un dispositif qui nous a permis de régler la narcose. Nous ajouterons, d'après des expériences ultérieures, qu'il peut être utilement employé, moyennant des variantes appropriées, chaque fois qu'on veut maintenir un animal sous l'influence de vapeurs anesthésiantes convenablement dosées.

III. — *Échanges respiratoires.*

Recherches expérimentalee eur l'influence dee variatione rapidee d'altitude sur les phénomènee chimiques et physiques de la respiration à l'état de repos *(recherches faites au cours d'une ascension en ballon)* (avec M. Tissot), *Académ. des Sciences* et *Soc. de Biol.*, 30 novembre 1901

Recherches expérimentales sur l'influence des variations rapidee d'altitude snr ies gaz du sang et sur la pression artérielle *(Idem), Ibid.*

Ces recherches furent effectuées à bord du ballon Eros, piloté par M. de Castillon de Saint-Victor. Les résultats obtenus sur deux sujets à différentes altitudes entre zéro et 3.500 mètres sont relevés en tableau ; ils nous permettent les conclusions suivantes :

1° La quantité absolue d'air qui entre dans le poumon par minute, mesurée à 0° et 760 mm. *(débit respiratoire réel)*, diminue considérablement lorsque l'altitude s'accroît.

2° Les altérations de l'air expiré augmentent à mesure que l'altitude

s'accroît ; la proportion d'oxygène absorbée et d'acide carbonique exhalée p. 100 dans l'air expiré s'accroît à mesure qu'on s'élève.

Ce fait indique que le sang prend toujours dans l'air à peu près la même quantité absolue d'oxygène par minute, mais que, le trouvant dans cet air à une tension de plus en plus faible, il doit, pour maintenir constante la quantité qui lui est nécessaire, en prendre une quantité de plus en plus forte pour 100 cent. cubes d'air ; les chiffres du tableau relatifs à l'*Intensité absolue des échanges*, montrant l'égalité sensible de cette intensité à toutes les altitudes, donnent la preuve de ce fait.

Ainsi donc se rétablit l'équilibre qu'on aurait pu croire rompu par l'examen seul du *débit respiratoire réel*.

3° Le *débit respiratoire apparent*, c'est-à-dire mesuré à la pression barométrique et à la température du milieu dans lequel le sujet respire, varie peu ou a tendance à diminuer dans les deux expériences, mais surtout chez l'un des deux sujets, lorsque l'altitude s'accroît. En tout cas il est certain qu'il n'augmente pas.

4° Le *quotient respiratoire* a varié en sens inverse de la marche qu'il aurait dû suivre si l'acide carbonique exhalé obéissait aux lois de la dissolution des gaz. Donc, jusqu'à 3.500 mètres d'altitude, l'exhalaison de CO_2 par le poumon n'est pas influencée par les variations de la pression barométrique. Ce fait est confirmé par l'analyse des gaz du sang.

Les recherches relatives aux gaz du sang et à l'état de la pression artérielle ont été faites sur un chien de 48 kilogrammes, transporté avec nous en ballon.

Les conclusions suivantes ressortent du tableau sur lequel sont consignés les résultats :

1° Jusqu'à 3.500 mètres, l'oxygène et l'acide carbonique contenus dans le sang ne suivent pas les lois de la dissolution des gaz. Ils varient, au contraire, à l'inverse de ces lois.

2° L'azote contenu dans le sang suit les lois de la dissolution des gaz : il s'échappe à mesure que l'altitude augmente.

3° La quantité totale de gaz contenue dans le sang augmente avec l'altitude.

4° La quantité d'oxygène et d'acide carbonique, dans le sang, augmente avec l'altitude.

La pression artérielle n'a pas varié sensiblement avec l'altitude, bien qu'à 3.500 mètres la dépression barométrique atteignît 27 à 28 centimètres de mercure.

Expérience montrant l'unilatéralité des effets moteurs laryngés de chaque récurrent malgré l'apparence d'effet bilatéral à la vue (avec M. François-Franck), *Soc. de Biol.*, 9 juillet 1904.

En examinant la glotte, *de visu*, quand on excite un récurrent, on voit les deux cordes vocales se rapprocher l'une de l'autre et venir au contact. De plus, chacune des cordes prend une forme raccourcie et bombée. L'effet glottique bilatéral apparaît comme incontestable.

Il en est de même quand on fixe par la photographie instantanée cet effet de l'excitation d'un récurrent.

On s'explique ainsi très bien que certains expérimentateurs aient été amenés à affirmer l'action croisée de chaque récurrent, surtout à la suite des recherches de Exner et d'autres observateurs, qui ont constaté une dégénérescence des fibres musculaires dans la moitié du larynx opposée au nerf récurrent réséqué.

Mais déjà le fait semble douteux quand on explore, avec le doigt, la consistance de chaque corde vocale au moment où le récurrent d'un seul côté est excité : la corde vocale correspondante se raccourcit *et durcit;* la corde vocale opposée, tout en se raccourcissant, *reste flasque.*

Nous démontrons que, si l'on substitue au doigt deux explorateurs convenablement disposés, la certitude d'une cause d'erreur, dans la conclusion à laquelle a conduit l'observation visuelle simple, apparaît nettement.

La comparaison des mouvements des deux cartilages aryténoïdes, par le même procédé, entraîne exactement la même conviction.

Nous montrons enfin que la cocaïnisation préalable des groupes musculaires d'un côté du larynx, tout en paralysant ces muscles, n'empêche pas, par l'excitation du nerf récurrent du côté opposé, la corde vocale cocaïnisée de prendre à la vue une forme qui paraît faussement répondre à une contraction active.

APPAREIL DIGESTIF

Les remarquables travaux de l'école de Pawlow, puis la découverte de la sécrétine par Bayliss et Starling, ont été le point de départ de recherches par lesquelles ont été éclairés les rapports fonctionnels, si importants, du duodénum avec le pancréas, le foie et l'intestin ; nous y avons pris, Enriquez et moi, une part que j'indiquerai.

La dilatation de l'estomac, que nous avons produite, Carrion et moi, en sectionnant, les premiers à notre connaissance, les nerfs vagues dans l'intérieur même du thorax, est une contribution à la physiologie et à la pathologie gastriques.

Mes travaux relatifs à l'innervation vasomotrice de l'intestin, du foie, du pancréas, sont exposés ailleurs (p. 27 à 32).

Dans l'un de ces travaux, la question du *rôle antitoxique du foie* a été abordée. Nous avons vu que les poisons, en traversant cet organe, y déterminent des contractions vasculaires d'où résulte un ralentissement de leur passage, circonstance qui favorise leur absorption et leur destruction par les cellules hépatiques.

Je rappelle enfin qu'à propos de la toxine diphtérique (p. 6), j'ai eu l'occasion d'apporter une contribution expérimentale au chapitre controversé de la *pathogénie de l'ulcère de l'estomac.*

Acquisitions récentes sur la digestion intestinale (sécrétine et entérokinase) (avec M. Enriquez), *Presse médic.*, **13 décembre 1903.**

Recherches nouvelles sur la sécrétine. — Action sur le foie *(Idem), Presse médic.*, **24 janvier 1903.**

Réflexe acide de Pawlow et sécrétine ; mécanisme humoral commun *(Idem)* C.-R., *Soc. de Biol.*, **1903.**

Réflexe acide de Pawlow et sécrétine ; nouveaux faits expérimentaux *(Idem)* C.-R., *Soc. de Biol.*, **1903.**

Nous avons contribué à l'étude du mécanisme par lequel se détermine, au moment précis où l'estomac déverse son contenu dans le duodénum, l'intervention nécessaire des trois principaux organes qui vont concourir à achever la digestion des aliments, à savoir le pancréas, le foie et l'intestin.

Les expériences de Pawlow et de ses élèves avaient démontré que la sécrétion du pancréas était provoquée par le contact d'une solution acide avec la muqueuse duodénale, contact que réalise normalement le suc gastrique au moment où il se déverse dans l'intestin. Pawlow attribuait ce phénomène à une action réflexe ayant pour excitant spécifique un acide, pour point de départ la muqueuse duodénale, et pour point d'aboutissement les nerfs sécrétoires du pancréas.

Vinrent les expériences de Bayliss et Starling, d'où il résultait qu'un acide, agissant *in vitro* sur des débris de muqueuse duodénale, provoquait la formation d'une substance nouvelle, la sécrétine, substance qui, injectée dans le sang, provoquait une sécrétion du pancréas. Ainsi, à la théorie nerveuse de Pawlow, vint s'opposer la théorie chimique des auteurs anglais ; à l'hypothèse de la voie réflexe, l'hypothèse de la voie humorale.

Malgré la vraisemblance de la deuxième théorie, malgré l'exactitude irréfutable du fait sur lequel elle s'appuyait, des doutes subsistaient sur la réalité du mécanisme qu'elle invoquait, dans les conditions normales (Popielski). Il restait, pour la rendre incontestable, à démontrer qu'après introduction d'un acide dans le duodénum intact, il passait bien de la sécrétine dans le sang, et que le sang ainsi modifié présentait vis-à-vis du pancréas des propriétés excito-sécrétoires. Nous avons réussi cette démonstration, en transfusant le sang d'un chien A, qui venait de recevoir une solution acide dans son duodénum, à un chien B, muni d'une fistule pancréatique. Cette expérience était décisive : elle montrait que la sécrétine de Bayliss et Starling ne se produisait pas seulement *in vitro* mais qu'elle prenait naissance aussi dans la muqueuse duodénale vivante, et qu'elle passait naturellement dans le sang.

Si le mécanisme humoral se trouvait ainsi parfaitement établi, la possibilité d'une intervention éventuelle du mécanisme nerveux n'était pas exclue. Nous ne contestons pas cette possibilité, qui résulterait de certaines recherches de Wertheimer et Lepage, Popielski, Fleig. Mais nous avons fait observer que des particularités, relevées dans une série de nos expériences, tendaient à nous faire admettre que l'importance effective du mécanisme nerveux est, en tout cas, relativement restreinte : nous invoquions, en faveur du mécanisme humoral exclusif ou très prépondérant, certaines expériences spécialement instituées, où nous avions noté, entre les quantités de solution acide injectées et les quantités de suc pancréatique produit, une proportionnalité approximative qui s'explique bien avec un mécanisme chimique, et s'expliquerait mal axec un mécanisme nerveux.

Restait à savoir sur quel organe la sécrétine, une fois passée dans le sang, porte directement son action : était-ce sur le pancréas lui-même ? était-ce sur le système nerveux, réagissant à son tour par un

effet excito-sécrétoire pancréatique ? Les expériences de Fleig et les nôtres concourent à établir que l'action de la sécrétine se porte sur le pancréas directement.

La sécrétine de Bayliss et Starling n'agit pas seulement sur la sécrétion pancréatique, mais aussi, comme l'a montré une expérience de V. Henri et Portier, sur la sécrétion biliaire. Nous avons répété un grand nombre de fois cette même expérience ; l'effet produit est tellement net, tellement intense et tellement constant qu'on ne peut l'interpréter autrement que par une influence spécifique de la sécrétine (macération acide de duodénum) sur la sécrétion biliaire.

Pour compléter la démonstration du rôle que joue la muqueuse duodénale dans l'excitation de la sécrétion biliaire, et pour assimiler étroitement le mécanisme de cette excitation au mécanisme de l'excitation sécrétoire pancréatique, dans les conditions normales, il était bon de voir si un apport d'acide dans le duodénum ferait sécréter surabondamment le foie aussi bien que le duodénum. C'est ce que nous avons fait, avec un résultat positif très net, dans toute une série d'expériences. Notre publication sur ce sujet avait été, à notre insu, légérement devancée par un travail de M. Falloise, rapportant deux expériences semblables ; par contre, M. Dubois, qui avait, de son côté, fait les mêmes recherches, ne les rapporta que plus tard. Nous avons, les uns et les autres, obtenu des résultats identiques.

MM. Delezenne et Frouin ont établi, enfin, que le même phénomène (déversement d'un acide dans le duodénum), qui provoquait la sécrétion pancréatique et activait la sécrétion biliaire, avait le même effet sur la sécrétion intestinale. Leur communication, faite à la Société de Biologie, me donna l'occasion de signaler des expériences encore inédites qui nous ont montré, à Enriquez et à moi, que la macération acide de muqueuse duodénale, obtenuë et injectée à la façon de Bayliss et Starling, possède encore une autre propriété, qui est de stimuler le péristaltisme intestinal. Cette conclusion ressort nettement d'expériences systématiques déjà nombreuses, où nous explorons graphiquement les mouvements de l'intestin.

Dilatation de l'estomac par section des nerfs vagues (avec M. Carrion), *Cong. pour l'avancement des sciences*, Bordeaux, 9 août 1895.

En pratiquant des sections des nerfs vagues à des niveaux variés, et notamment, pour éviter toute perturbation due à un traumatisme direct de l'estomac, des sections intrathoraciques après ouverture aseptique du thorax, nous avons vu se produire chez le chien une

dilatation énorme de l'estomac et de la portion d'œsophage énervée. L'animal peut conserver, pendant plusieurs mois, les apparences d'une bonne santé. L'ectasie gastrique se révèle quand on le sacrifie. Chez un de nos chiens, la mort est survenue à la suite d'une déchirure de la paroi stomacale ; celle-ci était d'ailleurs, dans toute son étendue, d'une minceur extrême, et les fibres de la tunique moyenne, dissociées, formaient un réseau dont les larges mailles laissaient s'adosser muqueuse et séreuse.

Ces expériences montrent que les pneumogastriques exercent sur l'estomac un rôle moteur et tonique qui ne peut être efficacement suppléé.

SANG

Diverses expériences comportant une étude du sang sont rapportées ailleurs.

Avec Carrion, j'ai contribué à l'étude des *mécanismes régulateurs de la composition du sang* (voy. Rôle des chlorures, osmose). Nous avons traduit, en 1900, le sens de nos résultats en constatant que « le sang *résiste* d'une façon remarquable aux perturbations qu'on lui impose ». Les perturbations que nous nous efforcions de réaliser, et auxquelles le sang résistait en quelque sorte, par des mécanismes compensateurs multiples, portaient sur la tension osmotique, la teneur en chlorures, la masse du sang, la pression artérielle.

Nous avons constaté, en outre, sous l'influence des solutions chlorurées injectées dans le sang, une modification remarquable de l'albumine circulante, dont une partie considérable perdait la propriété de se coaguler par la chaleur. Des expériences nouvelles, inédites, nous ont depuis lors confirmé ce fait, dont nous nous proposons de poursuivre l'étude (voy. p. 18).

Avec M. Tissot, j'ai étudié l'état des gaz du sang, en rapport avec des variations rapides de l'altitude, et par conséquent de la pression barométrique, au cours d'une ascension en ballon. Ici encore se manifeste la remarquable tendance du sang à maintenir l'intégrité de sa composition, dont tant de fonctions essentielles dépendent.

APPAREIL URINAIRE

Plusieurs des travaux auxquels j'ai fait allusion auraient pu trouver place sous la présente rubrique, car ils se rapportaient à la physiologie normale et pathologique du rein.

J'ai étudié dans diverses publications, l'influence des injections salines à divers titres sur la sécrétion rénale (pp. 11 et suivantes), et j'ai montré que, contrairement à une opinion admise, l'entraînement, par l'urine, des déchets organiques spontanément formés (p. 11), ou des toxines artificiellement introduites dans le sang (p. 13), n'était nullement en rapport direct avec l'intensité de la diurèse provoquée par ces injections.

Les théories de la sécrétion rénale sont encore hypothétiques sur plusieurs points: nous avons eu l'occasion d'examiner, incidemment, certaines opinions récentes. Nous avons recherché si la théorie formulée par von Koranyi, théorie qui jouit d'une grande faveur, se trouverait confirmée par nos résultats expérimentaux. Mais ses prévisions ne se sont pas vérifiées, tout au moins dans les conditions que nous imposions à la sécrétion rénale, conditions qui s'écartaient, il est vrai, du régime sécrétoire normal (p. 15).

MM. Castaigne et Rathery ayant émis l'idée que le glomérule rénal sécréterait une solution dont la concentration moléculaire répondrait, à un point de congélation égal à 0°80, nous avons élevé contre l'interprétation de leurs expériences, d'ailleurs intéressantes, des objections que nous croyons fondées (p. 18).

J'indiquerai plus loin des recherches et considérations relatives à la *toxicité urinaire*.

Dans l'ordre de la physiologie pathologique, je rappelle ici que des faits expérimentaux, constatés par Carrion et moi, nous avaient révélé l'influence d'un excès de chlorure de sodium sur la production des œdèmes, et nous avaient permis d'exprimer formellement, sous forme d'hypothèse, l'idée que l'hyperchloruration du sang devait jouer un rôle dans la pathogénie des œdèmes brightiques (p. 17). On sait à quel point les travaux de M. Widal, de M. Achard et de leurs élèves, ont justifié cette prévision, et les conséquences thérapeutiques importantes qui en sont résultées.

Nous avons, en outre, émis l'idée que l'albuminurie brightique pourrait bien dépendre elle-même, pour une part, d'un excès de chlorures dans le milieu intérieur, excès de chlorures que nous avions vu capable de modifier profondément les qualités des matières albuminoïdes du sang. Cette supposition, que l'expérimentation justifie, mériterait peut-être d'être contrôlée cliniquement.

A la *pathogénie* des lésions de la néphrite chronique, se rapporte la production, que nous avons réalisée, d'une sclérose rénale intense par injections de toxines microbiennes. Nous avons pu montrer que la sclérose n'était pas, en dépit d'une opinion répandue et classique, conditionnée et commandée par des lésions d'artérite.

Nous avons pu constater que l'*hypertrophie du cœur*, associée à une telle néphrite expérimentale, s'était développée sans qu'il y eût de sclérose cardiaque; ceci permettait, croyons-nous, de trancher par la négative cette question, que les cas cliniques, généralement trop complexes, n'avaient pas nettement résolue : le gros cœur brightique est-il toujours plus ou moins fonction de sclérose cardiaque, coïncidant avec la sclérose rénale ?

A propos de la toxicité urinaire (avec M. Carrion). *Press. médic.*, 30 juin 1900.

Remarques (à propos d'une note de MM. Claude et Balthazard), *Soc. de Biol.*, 2 et 9 juin 1900.

La méthode d'évaluation de la toxicité urinaire qu'on doit à M. Bouchard n'est pas exempte de défectuosités, que M. Bouchard n'a point méconnues, et dont il a lui-même inspiré certains essais de correction. Des expériences personnelles que nous avons exécutées sur cette question, ainsi que des travaux récents dont elle a été l'objet, nous avons tiré quelques conclusions et remarques.

On a fait observer que certains des désordres qui contribuent à produire la mort d'un lapin, sous l'influence d'une injection intraveineuse d'urine, pouvaient être de cause purement physique, et n'avoir rien de commun avec la toxicité proprement dite. Tels sont les troubles osmotiques, tenant à ce que l'urine, dont la tension osmotique est souvent très éloignée de celle du plasma sanguin, modifie la tension osmolique de ce dernier en se mélangeant à lui. On a dès lors cherché à faire la part de ce facteur physique (osmotoxicité, osmonocivité), à côté des phénomènes chimiques qui ressortissent à la toxicité proprement dite. On a proposé, à cet effet, certains calculs de correction, basés sur une formule assez simple (Claude et Balthazard), et qui ont paru propres à fournir, sinon une évaluation rigoureuse, du moins assez approchée, de la toxicité vraie. Mais cette formule conduit, suivant nous, trop souvent à des conclusions qui sont en désaccord avec les résultats du contrôle expérimental direct.

Un autre point nous a paru important à considérer. Soient deux urines qui, injectées en quelques minutes, à la même vitesse, ont tué, à dose égale, deux lapins de même poids. Est-il possible d'en conclure, sans plus, que ces deux urines sont aussi riches l'une que l'au-

tre en matière toxiques ? Non, car, parmi les poisons, il en est dont l'action est tardive ou lente, et ceux-là, dans l'espace de quelques minutes, n'auraient pas eu le temps de révéler leur présence; or, rien ne prouve que l'une des deux urines considérées ne renferme pas une proportion relativement forte de ces poisons lents. En classant les deux urines comme équivalentes au point de vue de leur toxicité globale, on s'exposerait évidemment à des erreurs de raisonnement.

Or les poisons à action lente sont loin d'être négligeables; à cette catégorie appartiennent notamment des toxines microbiennes, telles que la toxine diphtérique. Soit une urine dont la dose toxique mortelle est fixée à 120 centimètres cubes. A 120 cc. de cette urine, j'ajoute cent doses mortelles de toxine diphtérique. Je rends le liquide à peu près cent fois plus toxique ; or, injecté rapidement, ce liquide ne se révélerait pas sensiblement plus nocif qu'avant ce renforcement, pourtant formidable, de sa toxicité. En effet, la toxine diphtérique réclame une très longue période d'incubation silencieuse avant de manifester son activité.

L'injection lente, pour des raisons différentes (élimination et destruction de certains poisons au fur et à mesure), comporte aussi des considérations de même ordre.

Donc, aucune méthode d'évaluation, employée exclusivement, ne paraît propre à établir la toxicité urinaire réelle, telle qu'on se la représente abstraitement, et telle qu'on la fait intervenir dans les raisonnements pathogéniques. Il serait utile, par conséquent, d'utiliser concurremment plusieurs procédés, et notamment de mettre en évidence à la fois, par l'injection rapide et massive, les poisons rapides, et par l'injection de quantités modérées, suivie d'une observation prolongée, les poisons lents. Malheureusement cette dernière méthode, à laquelle divers expérimentateurs ont eu recours dans des cas particuliers, est d'une application relativement incommode.

Ajoutons que, pour une urine donnée dans des conditions expérimentales données, le chiffre de toxicité ne varie guère, quoi qu'on en ait dit; cela suffit à en rendre l'appréciation très praticable; cela assure, aux résultats acquis dans cet ordre de recherches, une valeur définie, pourvu que la méthode adoptée ait été bien précisée, comme c'est d'ailleurs le cas pour celle que M. Bouchard a inaugurée. Cette dernière condition est indispensable, puisque, comme nous avons essayé de le faire ressortir, la méthode employée doit entrer en ligne de compte, pour une part que l'on conçoit très importante, dans l'interprétation des chiffres obtenus.

SYSTÈME NERVEUX

La dilatation de l'estomac, obtenue expérimentalement par Carrion et moi à la suite d'une résection intrathoracique des *nerfs vagues*, a été signalée (p. 42).

A propos de la toxine diphtérique (p. 8), j'ai rappelé que nous avions obtenu les premiers, Enriquez et moi, des lésions des centres nerveux, soit lésions diffuses, soit lésions systématiques de poliomyélite, par injections sous-cutanées de cette toxine. D'autres fois, il existait des troubles bulbo-médullaires sans lésions histologiques décelables, même par la méthode de Nissl. Ces résultats ont été confirmés depuis, principalement par M. Crocq, qui avait, indépendamment de nous, poursuivi des recherches analogues aux nôtres; au moment où nous les énoncions, l'opinion régnante était que les complications nerveuses de la diphtérie dépendaient exclusivement de névrites périphériques.

L'étude expérimentale que nous avons faite des symptômes généraux de l'intoxication diphtérique nous a, par ailleurs, conduits à trouver dans les centres nerveux principalement la raison d'être des troubles fonctionnels circulatoires et respiratoires, dont nous avons analysé le mécanisme (p. 9).

Divers autres travaux, ceux en particulier qui se rapportent au système vasomoteur, pourraient, à certains titres, figurer aussi comme contributions à la physiologie et à la pathologie du système nerveux.

PSYCHOLOGIE EXPÉRIMENTALE

On sait quel intérêt s'est attaché, depuis que la psychologie a adopté certaines méthodes de physiologie expérimentale, à l'étude des modifications de la circulation corrélatives à des états psychiques déterminés. Le pléthysmographe digital que nous avons imaginé, M. Comte et moi (voy. p. 22), a singulièrement facilité cette étude, qui, malgré d'intéressantes données recueillies déjà avec l'aide des pléthysmographes antérieurement usités, n'avait pas pris de développement : on peut, sans difficulté et sans cause d'erreur, recueillir en un temps restreint non seulement sur un sujet spécialement dressé, mais sur un grand nombre de sujets normaux ou atteints d'aliénation mentale, des investigations très variées, et, par suite, capables de conduire à des conclusions d'un ordre très général.

Nous avons, M. Comte et moi, noté les réactions vasomotrices que traduisait notre appareil à la suite d'excitations sensitives et sensorielles diverses, chez un sujet sain (voy. p. 22) et nous avons constaté que certaines anesthésies, chez les hystériques et chez les sujets en état d'hypnose, n'empêchaient pas ces réactions vasomotrices de se produire, bien que toute sensation consciente fît défaut. D'autre part, nous avons vu, dans l'état d'hypnose, une sensation suggérée, imaginaire, phénomène purement psychique, déterminer des réactions du même ordre que la sensation suscitée par une excitation directe des nerfs sensibles (voy. p. 23). Il existe la plus grande analogie dans la manière dont répondent les centres circulatoires bulbo-médullaires, soit que leur mise en jeu procède d'une excitation transmise de la périphérie par les nerfs sensitifs, soit qu'elle procède d'une excitation émanée des centres psychiques; aucun caractère spécial des réactions vasomotrices ne permet de différencier les deux cas, malgré la délicatesse avec laquelle la méthode graphique, à laquelle nous avons eu recours, permet de saisir les moindres nuances du phénomène dont il s'agit.

Mais le principal intérêt de nos recherches nous paraît être dans le grand nombre d'investigations dont elles ont été le point de départ en donnant aux psychologues expérimentateurs un procédé dont nous avions vérifié et signalé les grands avantages au point de vue qui les occupe. On sait le parti qu'ont tiré de notre procédé MM. Binet et Courtier, qui, les premiers, en disposèrent (*Année psychologique*, passim), puis MM. Klippel et Dumas, qui l'appliquèrent à l'étude des psychopathies, MM. Toulouse et Vaschide, L'Herminier, etc., en France, et divers auteurs à l'étranger.

TECHNIQUE EXPÉRIMENTALE

Avec M. François-Franck et avec M. Ch. Comte, j'ai contribué à rendre plus sûre, plus facile et plus variée la technique des explorations volumétriques; il n'est guère de circonstances dans lesquelles ne puisse maintenant s'appliquer sans grande difficulté au moins un des procédés que nous avons décrits, soit dans des mémoires sur l'innervation vasomotrice de divers organes, soit dans l'article *Pléthysmographie* dont j'ai été chargé dans le *Traité de Physique biologique*.

Dans plusieurs notes ou mémoires, à l'occasion de recherches diverses, j'ai contribué à des perfectionnements de la technique expérimentale; je citerai : pour les injections intravasculaires, un nouveau dispositif permettant des mesures très précises (p. 11); pour l'évaluation de la pression artérielle chez l'homme, un procédé basé sur un principe nouveau (p. 32); pour les interventions intrathoraciques, un mode opératoire qui a rendu pratiquement abordables maintes expériences aseptiques, avec survie des animaux, sur les organes profonds de la poitrine. M. Sicard a fait établir, suivant mes indications, un manomètre qui lui a permis d'étudier la pression du liquide céphalorachidien chez l'homme sain et malade sans risque d'accidents septiques (1).

Pléthysmographie, *Traité de Physique biologique*, **1901**.

Cet article n'est pas une simple revue critique générale des procédés et appareils appliqués par divers auteurs à l'étude du pouls capillaire et des variations de volume des organes, soit chez les animaux, soit chez l'homme (François-Franck, Mosso, etc.); on y trouve exposés plusieurs procédés personnels, en partie inédits, qu'avec MM. François-Franck et Ch. Comte j'ai eu l'occasion d'imaginer, pour appliquer la méthode pléthysmographique à l'étude des circulations locales dans les organes les plus variés.

Le pléthysmographe de Hallion-Comte, applicable à l'étude du pouls total des doigts chez l'homme, présente sur les appareils antérieurement usités de grands avantages, que divers expérimentateurs se sont plu à reconnaître; la commodité de son emploi, la sûreté de ses indications, ont vulgarisé, dans plusieurs laboratoires de psychologie expérimentale, les recherches relatives aux réactions vasomotrices chez l'homme.

(1) Sicard. Le liquide céphalorachidien, Collect. Léauté, Masson, édit.

Chez l'animal, grâce à des dispositifs variés, il n'est pour ainsi dire pas d'organes auxquels nous n'ayons appliqué la méthode pléthysmographique : fosses nasales, oreilles, langue, lèvres, intestin, foie, pancréas, poumon, cerveau, etc.; les appareils sont assez faciles à installer pour que, dans une même expérience, un grand nombre d'organes soient aisément soumis à des explorations simultanées.

Pour mesurer les variations de volume d'une anse intestinale, nous avons imaginé, M. François-Franck et moi, deux appareils différents: un appareil à déplacement de liquide, en vase clos, et un appareil à déversement, avec mesure du débit du liquide déplacé, où la moindre compression de l'organe et de ses vaisseaux est évitée.

Certains organes sont d'une telle petitesse que les procédés usuels ne leur sont guère applicables : tels sont, par exemple, le corps thyroïde et la capsule surrénale, organes que j'ai étudiés au point de vue de leur innervation vasomotrice, le premier avec M. François-Franck (travail inédit), le second avec M. Laignel-Lavastine (voy. p. 32). Nous avons dû recourir à un procédé un peu particulier : l'appareil où se trouve incluse l'organe communique non pas avec un tambour inscripteur, mais avec un tube de verre où se meut un index liquide.

THÉRAPEUTIQUE EXPÉRIMENTALE

Supériorité du silicofluorure de mercure sur le sublimé comme antiseptique (avec MM. LEFRANC et POUPINEL), *Soc. de Biol.*, 22 février 1896.

Les expériences bactériologiques pratiquées sur les bacilles pyocyanique, charbonneux et diphtérique, avec du bouillon et du sérum comme milieux de culture, nous ont montré que le silicofluorure mercurique est doué d'un pouvoir antiseptique deux fois plus considérable que celui du sublimé corrosif. Le silicofluorure mercurique paraît être, dès lors, le plus puissant des antiseptiques actuellement connus.

M. Poupinel l'a employé avec succès dans la pratique médicale et chirurgicale.

J'ajoute que, depuis lors, j'ai poursuivi, avec M. Lefranc, des recherches encore inédites qui montrent, entre autres faits, que d'autres silicofluorures métalliques partagent avec le silicofluorure de mercure un pouvoir antiseptique énorme.

Sur l'action cardive-vasculaire des composés du vanadium (avec M. LARAN), *Soc. de Biol.*, 20 mai 1899.

Sur la toxicité du métavanadate de soude (avec M. LARAN), *Ibid.*, 10 juin 1899.

De l'instabilité des métavanadates au point de vue de leur emploi en thérapeutique (avec M. LARAN), *Ibid.*, 24 juin 1899.

L'acide vanadique, qui venait de prendre rang dans la thérapeutique, ayant été considéré par certains auteurs comme dépourvu d'action sur le cœur et la pression sanguine, nous montrons que cette assertion n'est pas exacte. Sous l'influence de l'acide vanadique, la pression s'élève d'abord, en même temps que se produit une vasoconstriction énergique du rein. De nouvelles doses font, au contraire, baisser fortement la pression sanguine, en même temps que le pouls devient lent et arythmique. Cette dernière phase est en partie déterminée par une forte excitation des centres bulbaires cardiomodérateurs, comme le montre la section des nerfs vagues.

En employant des produits rigoureusement purs, nous obtenons

une toxicité plus forte que celle qui a été signalée par d'autres expérimentateurs; ceux-ci ont eu affaire, pensons-nous, à des produits impurs. D'ailleurs, les métavanadates du commerce se révèlent impurs à l'analyse chimique, et leur instabilité est très grande. Il vaut mieux, pour les expériences biologiques et les applications thérapeutiques, partir de l'acide vanadique, qui n'a pas ces inconvénients.

Syncope chloroformique; rappel à la vie, par la compression rythmée du cœur (avec M. Tuffier) *C. R. de la Soc. de Biol.*, 1898, p. 988.

De la compression rythmée du cœur dans la syncope cardiaque par embolie (avec le même), *Bull. et Mém. de la Soc. de Chirurgie*, 1898 p. 937.

Sur le rappel à la vie obtenu par la compression rythmée du cœur (avec le même) *C. R. de l'Acad. des sciences*, 1900, p. 1490.

La technique que nous avions appliquée, M. Tuffier et moi, aux opérations intrathoraciques (voy. p. 36), nous ayant permis d'assurer la survie définitive à des animaux dont la poitrine avait été ouverte très largement, nous étions conduits à penser que le massage du cœur, qui peut réussir, comme on sait (Schiff), à ranimer, pour la durée d'une expérience de laboratoire, un cœur frappé de syncope, trouverait une application possible dans certains accidents infiniment graves, et permettrait peut-être de sauver parfois d'une mort certaine des hommes en état de syncope considérée comme irrémédiable, spécialement au cours de l'anesthésie par le chloroforme.

Ayant pu obtenir ce retour définitif à la vie chez deux de nos animaux, en nous rapprochant des conditions réalisables éventuellement chez l'homme, nous avions conclu à l'opportunité possible d'une tentative analogue, dans la pratique chirurgicale, en présence d'un cas tout à fait désespéré.

Peu après, pareil cas s'étant présenté à l'un de nous (Tuffier), nous fûmes à même de communiquer à la Société de Chirurgie l'observation d'un malade auquel la méthode avait été appliquée. A la vérité, le malade n'avait retrouvé son pouls et repris ses sens que pendant quelques minutes, à la suite de la compression rythmée de la masse ventriculeire; mais l'autopsie aveit montré une oblitération de la branche gauche de l'artère pulmonaire par embolie; cette lésion suffisait peut-être pour empêcher que la survie se maintînt, de sorte que le réveil passager, obtenu dans cette circonstance, avait, en

somme, quelque chose d'encourageant, sans que l'échec final défendît d'espérer un succès meilleur dans des conditions moins défavorables.

Depuis lors, d'autres auteurs ont poursuivi l'étude de cette question, qui traversa aujourd'hui une phase particulièrement intéressante. MM. Prévost et Battelli ont réussi, dans leurs expériences, à supprimer, par l'application de certains courants électriques, la trémulation du cœur, qui nous a paru être, ainsi qu'à eux-mêmes, une cause capitale d'échecs dans les tentatives dont il s'agit. M. d'Halluin, à son tour, obtient ce même résultat par certaines injections intra-vasculaires, procédé qui paraît plus simple. Il est à croire que ces recherches expérimentales, pleines d'intérêt au point de vue physiologique, comporteront des déductions pratiques importantes.

Déjà, d'ailleurs, à côté de plusieurs insuccès publiés, la méthode que nous avons cru devoir proposer et appliquer compte à son actif un résultat positif, celui de Starling, qui a réussi à sauver ainsi un de ses opérés. Cette méthode n'est donc pas seulement inoffensive, dans les cas où elle est applicable et qui sont des cas désespérés; elle n'est pas seulement logique, en raison des bases expérimentales sur lesquelles elle repose ; il suffit qu'elle ait été, ne fût-ce qu'une fois encore, efficace chez l'homme, pour que notre espoir se trouve désormais fortement justifié.

Expériences sur l'injection sous-arachnoïdienne de cocaïne (avec M. Tuffier), *Soc. de Biol.*, 3 novembre 1900.

Effets circulatoires des injections sous-arachnoïdiennes de cocaïne dans la région lombaire (avec le même), *Ibid.*

La « rachicocaïnisation » étant entrée dans la pratique courante, M. Tuffier l'ayant employée déjà comme procédé d'anesthésie dans plus de 200 cas, il était intéressant et utile d'étudier en même temps par l'expérimentation certains phénomènes engendrés par la cocaïne ainsi introduite sous l'arachnoïde lombaire.

Nous avons expérimenté sur des chiens ; la solution était injectée par une aiguille traversant un disque intervertébral. Nous avons étudié la marche de l'anesthésie, et surtout les effets cardiovasculaires provoqués. La pression artérielle s'abaisse, contrairement à ce qu'on observe quand on injecte la cocaïne ailleurs : ce fait est lié à une paralysie vasomotrice, étendue à tous les territoires vasculaires sous-diaphragmatiques, dont les nerfs spéciaux émanent de la région médullaire, que baigne surtout la cocaïne injectée.

Sur le mécanisme de l'anesthésie produite par les injections sous-arachnoïdiennes de cocaïne (avec M. Tuffier) *Soc. de Biol., 8 déc.* 1900.

A propos d'une communication de MM. Pitres et Abadie, *Ibid.* 25 mai 1901.

A propos d'une communication de M. Laborde, *Ibid.*

Nous nous sommes posé deux questions : 1° quel est le mécanisme de l'anesthésie ? 2° quels sont les éléments nerveux affectés ?

I. — Il s'agit bien d'une action spécifique de la cocaïne. L'anesthésie ne doit rien ni à la ponction, ni au mélange du liquide céphalorachidien avec un liquide hétérogène banal (quoi qu'on en ait dit), ni à l'augmentation de la pression cérébrospinale ; nous sommes d'accord en cela avec Sabatini.

II. — L'action anesthésiante de la cocaïne porte sur les racines rachidiennes, plutôt que sur les éléments de la moelle épinière. Injectons la cocaïne au niveau de la région cervico-dorsale, nous produisons de l'anesthésie dans les membres antérieurs, mais nous constatons que la moelle elle-même n'a pas perdu sa conductibilité : ni sa conductibilité motrice, car une excitation de la zone céphalique provoque des mouvements réflexes de l'arrière-train ; ni sa conductibilité sensitive, car une excitation douloureuse des pattes postérieures provoque des mouvements réflexes dans la région céphalique.

Il s'agit ici de l'action anesthésiante de la rachicocaïnisation, et non de certains effets surajoutés, qui tiennent sans doute à la diffusion, jusqu'à l'axe gris, de la cocaïne à dose très minime : telles sont, en particulier, l'augmentation de l'excitabilité musculaire (Allard), l'augmentation de la contractilité utérine (Doléris), les vomissements, etc.

MM. Pitres et Abadie, par des recherches faites sur l'homme, ont appuyé notre conclusion relative à la localisation de l'anesthésie cocaïnique : la topographie de cette anesthésie implique, d'après eux comme d'après nous, une origine radiculaire plutôt que médullaire.

III. — Au sujet de l'anesthésie cocaïnique en général, M. Laborde ayant indiqué la vasoconstriction comme le mécanisme fondamental, je combats cette opinion : l'effet anesthésiant de la cocaïne devance de beaucoup celui que pourrait produire l'anémie, donc on a raison d'admettre qu'il n'est pas une conséquence de l'anémie.

Recherches sur la pression artérielle dans l'anesthésie par le chloroforme et par l'éther (avec M. S. Duplay), *Arch. gén. de Méd.*, 1900.

Il y a deux parties dans ce travail. D'un côté nous cherchons s'il

existe des rapports nets entre la pression artérielle, d'une part, et, d'autre part, trois ordres de phénomènes dont l'observation attentive contribue à guider l'expérimentateur ou le médecin dans le cours de la narcose : fréquence du pouls et de la respiration, état du réflexe cornéen. D'un autre côté, nous contribuons, par des recherches pléthysmographiques, à déterminer les effets vasomoteurs du chloroforme et de l'éther.

C. Blauel, auteur d'un récent mémoire « Sur la pression artérielle pendant la narcose par l'éther et par le chloroforme » (1), résume notre travail comme il suit.

« S. Duplay et L. Hallion rapportent des recherches extrêmement approfondies et exactes sur les oscillations de la pression artérielle dans les narcoses par le chloroforme et par l'éther, en même temps que des recherches sur les rapports du pouls (fréquence) et de la respiration avec la pression artérielle. Ils ont expérimenté sur des chiens, auxquels, par le moyen d'une canule trachéale, ils administraient des quantités déterminées de chloroforme et d'éther. Les résultats furent les suivants : au début de la narcose chloroformique, la pression s'élevait; rarement on observait d'abord une courte diminution de pression. Mais d'une façon générale, ce qui caractérisait surtout la courbe de la pression artérielle dans le cas du chloroforme, c'était un abaissement, et cet abaissement était en rapport direct avec l'apport de chloroforme aux poumons. Quant aux courbes du pouls et de la respiration, elles ne correspondaient pas à celle de la pression artérielle : elles s'abaissaient, il est vrai, quand la pression artérielle était très basse, mais encore était-ce souvent avec un retard tel que la vie était déjà en danger.

« Dans la narcose par l'éther, toutefois, même après administration de fortes doses, il se passait une longue période de temps pendant laquelle la pression artérielle demeurait voisine de la normale, ou lui était supérieure. Ici encore, aucune concordance précise ne se manifestait entre le tracé de la pression artérielle et ceux du pouls et de la respiration : ceux-ci pouvaient montrer une chute notable, coïncidant avec le maintien de la pression à un niveau uniforme.

« De là résulte cette donnée importante, que le pouls et la respiration ne permettent pas de conclusion sur la manière d'être de la pression artérielle : celle-ci demande à être mesurée directement.

« Les mêmes auteurs ont cherché à établir quelles étaient les causes de l'ascension et de la chute de la pression artérielle. L'étude des augmentations ou diminutions de volume des reins leur a permis des conclusions sur l'état de contraction des vaisseaux. Cela permettait d'apprécier la part attribuable à l'autre facteur dans la régulation de

(1) Beitræge zur Klinischen Chirurgie, 1901, XXXI, 2, p. 273.

la pression artérielle, c'est-à-dire la part du cœur. Il fut, de cette manière, établi que la première élévation de la pression a pour cause la contraction des vaisseaux, tandis que la chute est causée par un affaiblissement de l'activité cardiaque.

« Les effets vasomoteurs étaient presque les mêmes avec le chloroforme qu'avec l'éther. La grosse différence était celle-ci, qu'avec l'éther l'énergie du cœur se maintenait beaucoup plus grande, et la réaction vasoconstrictive était plus intense et plus durable. De là résultait le maintien d'une pression artérielle élevée. »

Ajoutons que les phénomènes que nous avons constatés, au point de vue des effets vasomoteurs du chloroforme, en nous servant de la méthode pléthysmographique, concordent bien, dans l'ensemble, avec ceux qu'avaient observés M. Arloing en étudiant les modifications simultanées de la vitesse du courant sanguin et du niveau de la pression artérielle chez des chevaux soumis à la chloroformisation.
